

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 56 474.8

**Anmeldetag:**

03. Dezember 2003

**Anmelder/Inhaber:**

BASF Aktiengesellschaft, 67063 Ludwigshafen/DE

**Bezeichnung:**Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl(thio)uracilen  
und 3-Phenyldithiouracilen**IPC:**

C 07 D 239/54

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

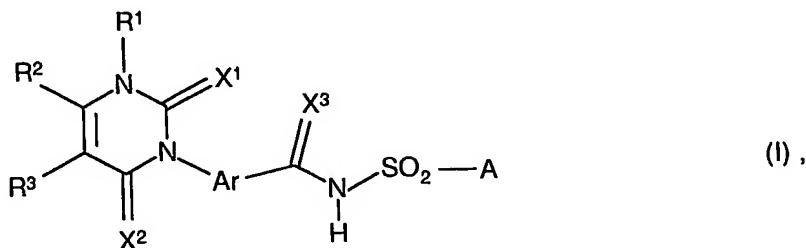
München, den 20. Dezember 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

  
Stremme

**BEST AVAILABLE COPY**

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl(thio)uracilen oder 3-Phenyldithiouracilen der allgemeinen Formel I



worin die Variablen die folgenden Bedeutungen haben:

10  $R^1$  Wasserstoff, Cyano, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Cyanoalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkoxy,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Halogenalkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkinyl,  $C_3$ - $C_6$ -Halogenalkinyl oder Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,

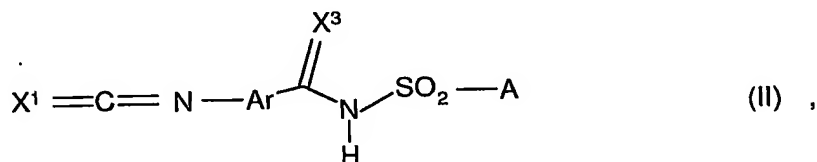
$R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Halogenalkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkinyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Halogenalkinyl,

15  $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel,

$Ar$  Phenyl, das durch folgende Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein kann: Wasserstoff, Halogen, Cyano,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl, und

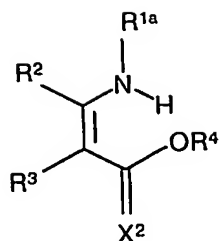
20  $A$  ein von einem primären oder sekundären Amin abgeleiteter Rest oder  $NH_2$ ,

umfassend die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



worin die Variablen  $X^1$ ,  $X^3$ ,  $Ar$  und  $A$  die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

2



(III)

worin

R<sup>1a</sup> die zuvor für R<sup>1</sup> genannten Bedeutungen mit Ausnahme von Amino aufweist,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und X<sup>2</sup> die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen und

R<sup>4</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkthio-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Cyanoalkyl oder Benzyl, das seinerseits unsubstituiert oder durch Methyl, Methoxy, Methylthio, Halogen, Nitro oder Cyano am Phenylring substituiert ist, steht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart einer Base erfolgt, die ausgewählt ist unter Alkali- und Erdalkalicarbonaten, Alkali- und Erdalkalimetallalkoholaten, Alkali- und Erdalkalihydriden und tertiären Aminen.
3. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in wenigstens einem aprotischen, polaren Lösungsmittel erfolgt, und das aprotische, polare Lösungsmittel einen Wassergehalt von 0 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an Verbindung II, Verbindung III und Lösungsmittel, aufweist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel wenigstens 50 Vol.-% eines aprotischen polaren Lösungsmittels ausgewählt unter Carbonsäureamiden, Carbonsäureestern, Carbonaten, Nitrilen und Sulfoxiden umfasst.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel wenigstens 80 Gew.-% eines aprotischen polaren Lösungsmittels umfasst.
6. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Mol der Verbindung II 0,9 bis 1,3 Mol der Verbindung III einsetzt.
7. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man pro Mol der Verbindung II 0,9 bis 3 Basenäquivalente einsetzt.

## 3

8. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 3-Phenyl(thio)uracil oder ein 3-Phenyldithiouracil bereit stellt, worin  $R^1$  gleich Wasserstoff ist, und diese Verbindung I anschließend

5 (A) mit einem Aminierungsmittel der Formel IV



10 worin  $L^1$  für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe steht, umgesetzt, wobei man eine Verbindung der Formel I erhält, worin die Variablen  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , Ar und A die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen und  $R^1$  für Amino steht,

oder

15 (B) mit einem Alkylierungsmittel der Formel V

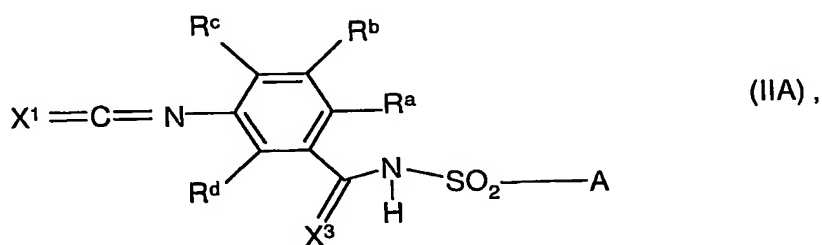


20 worin

$R^{1b}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Halogenalkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Halogenalkynyl steht und  $L^2$  für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe steht,

25 umgesetzt, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin die Variablen  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , Ar und A die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen und  $R^1$  die für  $R^{1b}$  genannten Bedeutungen aufweist.

- 30 9. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung II durch die Formel IIA beschrieben wird



35 worin  $X^1$ ,  $X^3$  und A die zuvor genannte Bedeutung aufweisen und  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  und  $R^d$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl stehen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel IIA  $R^a$  für Halogen, Cyano oder Trifluormethyl steht,  $R^c$  für Wasserstoff oder Halogen steht und  $R^b$  und  $R^d$  jeweils für Wasserstoff stehen.

11. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest A für  $-NR^5R^6$  steht, worin die Variablen  $R^5$  und  $R^6$  die folgenden Bedeutungen aufweisen:

$R^5$  und  $R^6$  stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkinyl, die unsubstituiert oder durch einen der folgenden Reste substituiert sein können:  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio, CN,  $NO_2$ , Formyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonyl,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl mit ein, zwei oder drei unter O, S, N und einer Gruppe  $NR^7$  (worin  $R^7$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Alkinyl steht) ausgewählten Heteroatomen, Phenyl, das seinerseits 1, 2, 3 oder 4 Substituenten, ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoralkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxycarbonyl, Trifluormethylsulfonyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino,  $C_1$ - $C_3$ -Dialkylamino, Formyl, Nitro oder Cyano, aufweisen kann,

$C_1$ - $C_{10}$ -Halogenalkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Halogenalkenyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Halogenalkinyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkenyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl mit ein bis drei Heteroatomen, ausgewählt unter O, S, N und einer Gruppe  $NR^7$  (worin  $R^7$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Alkinyl steht), Phenyl oder Naphthyl, wobei  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkenyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl oder Naphthyl, die ihrerseits 1, 2, 3 oder 4 Substituenten, ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoralkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxycarbonyl, Trifluormethylsulfonyl, Formyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino,  $C_1$ - $C_3$ -Dialkylamino, Phenoxy, Nitro oder Cyano, aufweisen können, oder

$R^5$  und  $R^6$  bilden gemeinsam einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 8-gliedrigen Stickstoffheterocyclus, der seinerseits durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy und/oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl, substituiert sein kann, ein oder zwei Carbonylgruppen, Thiocarbonylgruppen und/oder ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt unter O, S, N und einer Gruppe  $NR^7$  (worin  $R^7$  die zuvor genannten Bedeutungen aufweist), als Ringglieder aufweisen kann.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^5$  und  $R^6$  die folgenden Bedeutungen aufweisen:  
 $R^5$  und  $R^6$  stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt unter Halogen, Cyano,

## 5

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Furyl, Thienyl, 1,3-Dioxolanyl, Phenyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert ist, substituiert ist,

5

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkēnyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Gycloalkyl- oder Phenyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt unter Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Fluoralkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, Nitro oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Dialkylamino substituiert ist, Naphthyl oder Pyridyl oder

10

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> bilden zusammen einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen gesättigten oder ungesättigten Stickstoffheterocyclus, der ein weiteres Heteroatom, ausgewählt unter N, einer Gruppe NR<sup>7</sup> (worin R<sup>7</sup> die zuvor genannten Bedeutungen aufweist) und O, als Ringglied enthalten kann, bilden und/oder durch ein, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, substituiert sein kann.

15

13. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jeweils für Sauerstoff stehen.

20

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Amino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht.

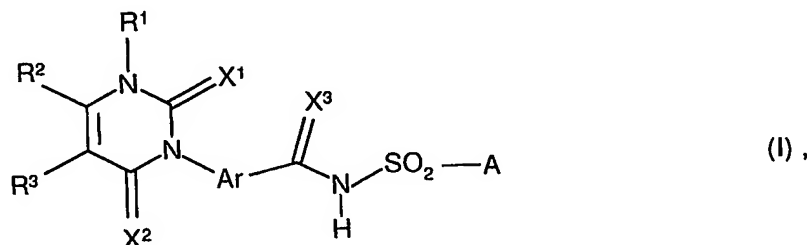
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl steht.

25

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht.

## Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl(thio)uracilen und 3-Phenyldithiouracilen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl(thio)-uracilen und 3-Phenyldithiouracilen der allgemeinen Formel I



worin die Variablen die folgenden Bedeutungen haben:

10  $R^1$  Wasserstoff, Cyano, Amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -Cyanoalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkoxy,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Halogenalkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_6$ -Halogenalkynyl oder Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Halogenalkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Halogenalkynyl,

15  $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  unabhängig voneinander Sauerstoff oder Schwefel,

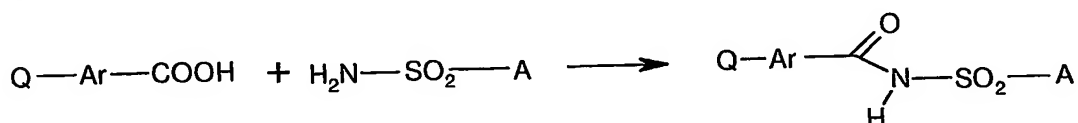
Ar Phenyl, das durch folgende Gruppen ein- oder mehrfach substituiert sein kann: Wasserstoff, Halogen, Cyano,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl, und

A ein von einem primären oder sekundären Amin abgeleiteter Rest oder  $NH_2$ .

20 3-Phenyluracile der allgemeinen Formel I und die entsprechenden Thio- und Dithiouracile sind prinzipiell aus der WO 01/83459 bekannt. Ihre Herstellung erfolgt gemäß der in WO 01/83459 angegebenen Lehre durch die folgenden Verfahren A bis C. In den nachfolgenden Schemata A bis C haben die Variablen Ar und A die zuvor genannten Bedeutungen, Hal steht für Halogen und Q steht für einen gegebenenfalls substituierten

25 Uracil-, Thiouracil- oder Dithiouracilrest:

(A) Kondensation einer substituierten Benzoesäure mit einem substituierten Sulfamid-säureamid in Gegenwart von N,N-Carbonyldiimidazol (CDI) oder Umwandlung der Carbonsäure in ihr Säurechlorid und anschließende Umsetzung des Säurechlorids mit dem Sulfamidsäureamid gemäß folgendem Schema A:



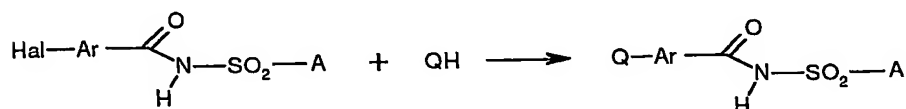
35 Nachteilig an dieser Vorgehensweise ist, dass die eingesetzte Benzoesäure erst durch Spaltung mit Bortribromid bei entsprechendem Salzanfall aus dem vorangehenden

## 2

Ester erhältlich ist. Zudem liegt die Ausbeute der Kondensation mit Sulfamidsäureamiden nur zwischen 16 und 45 %. Auch der Umweg über ein vorher hergestelltes Säurechlorid führt in nur 26 % Ausbeute zu dem gewünschten Benzoylsulfamidsäureamid, das zudem chromatographisch von seinen Verunreinigungen befreit werden muss.

5

(B) Ersatz eines Halogenatoms durch einen Uracil-, Thiouracil- oder Dithiouracilrest gemäß folgendem Schema B:

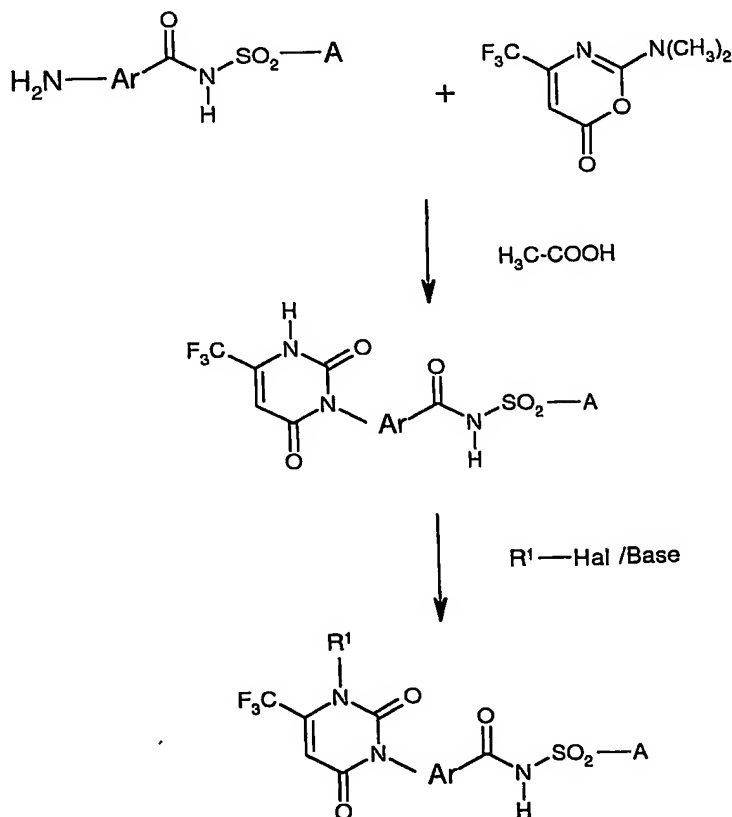


10

Das Verfahren B weist den Nachteil auf, dass der eingesetzte Halogenaromat erst umständlich über eine Sandmeyer-Reaktion bereitgestellt werden muss. Außerdem ist die Selektivität der Reaktion bezüglich des Halogenrestes bei Vorliegen weiterer Halogensubstituenten an Ar unbefriedigend.

15

(C) Umsetzung einer Anilinverbindung mit einem Oxazinon und anschließende Alkylierung des erhaltenen 3-Phenyluracils in Gegenwart einer Base gemäß folgendem Schema C:



20

M/44044



Hierbei hat die Variable  $R^1$  die zuvor genannten Bedeutungen.

- 5 Von Nachteil ist, dass das verwendete Oxazinon erst aufwendig durch Umsetzung eines Aminocrotonsäureesters mit einem Dialkylcarbamoylchlorid und anschließende Zyklisierung mit Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid hergestellt werden muss. Dieses Verfahren ist ebenfalls aufgrund der eingesetzten Ausgangsmaterialien und der Reaktionsstufen nicht ausreichend wirtschaftlich.
- 10 Es ist bekannt, dass man 3-Phenyluracile durch Umsetzung von Phenylisocyanaten mit Aminoalkencarbonsäureestern herstellen kann, siehe z. B. EP 0 831 091. Allerdings weisen die in der EP 0 831 091 eingesetzten Phenylisocyanate keine Acylsulfonamidgruppe auf.
- 15 Andererseits ist bekannt, dass Iso(thio)cyanatgruppen mit Sulfonamid-Gruppen eine Vielzahl verschiedener Reaktionen eingehen können. So können Iso(thio)cyanatgruppen mit Sulfonamidgruppen, die am Stickstoffatom ein Wasserstoffatom tragen, unter Bildung von Sulfonylharnstoffen reagieren. So beschreiben beispielsweise J. Cervello und T. Sastre in Synthesis 1990, 221-222, die Umsetzung von Tolylsulfonamiden mit
- 20 Arylisocyanaten, wobei der entsprechende N-Tosylharnstoff gebildet wird.

Aus der US 4,309,209 ist bekannt, dass Phenylisocyanate mit Chlormethan-(N-methyl)sulfonamid ( $= ClCH_2SO_2NHCH_3$ ) unter Bildung eines 1,2,4-Thiadiazolidin-1,1,3-trions reagiert.

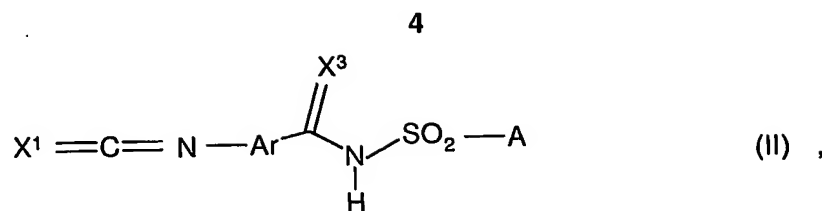
- 25 P. Schwenkkraus und H.-H. Otto beschreiben in Arch. Pharm. (Weinheim) 326, 437 - 441 (1993) die Umsetzung von 3-Halogenalkyl- $\beta$ -sultamen, also cyclischen Sulfonamiden, mit Phenylisocyanat unter Bildung von Carbamoylverbindungen.

- 30 Aus der DE 3433391 ist die Umsetzung des cyclischen Sulfonamids Saccharin mit Acylisocyanaten zu N-acylierten Saccharin-Derivaten bekannt.

- 35 B. A. Arbuzov, N. N. Zobova und N. R. Fedotava beschreiben in JZV Akad Nauk SSSR, Ser Khim 1990, 2874 (engl. Übersetzung: Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Sciences, Bd. 39, (1990) S. 2610) die N- und O-Acylierung von Saccharin durch Umsetzung mit einem Trifluoracetylisocyanat.

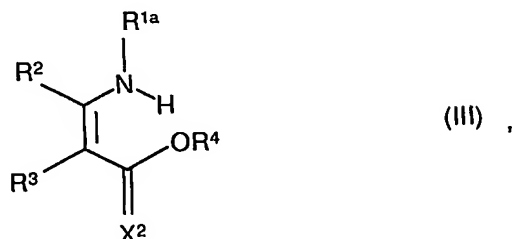
- 40 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl(thio)uracilen und -dithiouracilen bereitzustellen, mit dem hohe Ausbeuten und hohe Reinheit an Wertprodukt erzielt werden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass diese Aufgabe durch ein Verfahren gelöst wird, bei dem man ein Phenyliso(thio)cyanat der allgemeinen Formel II



worin die Variablen  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^3$ , Ar und A die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) umsetzt:

5



worin

10  $\text{R}^{1a}$  die zuvor für  $\text{R}^1$  genannten Bedeutungen mit Ausnahme von Amino aufweist,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{X}^2$  die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen und  $\text{R}^4$  für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Halogenalkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkoxy- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkthio- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkenyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Halogenalkenyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -Alkynyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -Halogenalkynyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Cyanoalkyl oder Benzyl, das seinerseits unsubstituiert oder durch Methyl, Methoxy, Methylthio, Halogen, Nitro oder Cyano am Phenylring substituiert ist, vorzugsweise für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Halogenalkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkenyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Halogenalkenyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -Alkynyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -Halogenalkynyl oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkoxy- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -alkyl steht.

20 Demnach betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend definierten Verbindungen I, das die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umfasst.

25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung der vorstehend definierten Verbindungen I mit  $\text{R}^1 \neq$  Wasserstoff, bei dem man die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Verbindungen I mit  $\text{R}^1 =$  Wasserstoff mit einem Aminierungsmittel oder Alkylierungsmittel umsetzt.

30 Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden 3-Phenyl(thio)uracile und -dithio-uracile in hohen Ausbeuten und hohen Reinheiten erhalten. Dies überrascht angesichts der Tatsache, dass das eingesetzte Substrat sowohl eine Iso(thio)cyanatgruppe als auch eine Sulfonamidgruppe aufweist, die miteinander reagieren können und somit eine Vielzahl von Nebenreaktionen, einschließlich Oligomer- oder Polymerbildung hätten erwarten lassen.

Die bei der Definition der Substituenten oder als Reste an Phenyl, Naphthyl oder heterocyclischen Ringen genannten organischen Molekülteile stellen - wie die Bedeutung Halogen - Sammelbegriffe für individuelle Aufzählungen der einzelnen Gruppenmitglieder dar, wobei der Ausdruck  $C_n-C_m$  die mögliche Anzahl der Kohlenstoffatome im Molekülteil angibt. Sämtliche Kohlenstoffketten, also alle Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylteile können geradkettig oder verzweigt sein. Soweit nicht anders angegeben, tragen halogenierte Substituenten vorzugsweise ein bis sechs gleiche oder verschiedene Halogenatome. Die Bedeutung Halogen steht jeweils für Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Ferner stehen beispielsweise:

- $C_1-C_4$ -Alkyl für: z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl;
- $C_1-C_{10}$ -Alkyl: ein gesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 C-Atomen, z. B.  $C_1-C_4$ -Alkyl, wie voranstehend genannt, sowie z. B. n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-3-methylpropyl, n-Heptyl, n-Nonyl, n-Decyl, 1-Methylhexyl, 1-Ethylhexyl, 1-Methylheptyl, 1-Methyloctyl, 1-Methylnonyl;
- $C_2-C_{10}$ -Alkenyl: ein einfach ungesättigter olefinischer Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise 3 bis 6 C-Atomen, z. B. Ethenyl, Prop-2-en-1-yl (= Allyl), Prop-1-en-1-yl, But-1-en-4-yl, But-2-en-1-yl, But-3-en-1-yl, 1-Methylprop-2-en-1-yl, 2-Methylprop-2-en-1-yl, 1-Penten-3-yl, 1-Penten-4-yl, 2-Penten-4-yl, 1-Methylbut-2-en-1-yl, 2-Methylbut-2-en-1-yl, 3-Methylbut-2-en-1-yl, 1-Methylbut-3-en-1-yl, 2-Methylbut-3-en-1-yl, 3-Methylbut-3-en-1-yl, 1,1-Dimethylprop-2-en-1-yl, 1,2-Dimethylprop-2-en-1-yl, 1-Ethylprop-2-en-1-yl, 1-Ethylprop-1-en-2-yl, n-Hex-1-en-1-yl, n-Hex-2-en-1-yl, Hex-3-en-1-yl, Hex-4-en-1-yl, Hex-5-en-1-yl, 1-Methylpent-1-en-1-yl, 2-Methylpent-1-en-1-yl, 3-Methylpent-1-en-1-yl, 4-Methylpent-1-en-1-yl, 1-Methylpent-2-en-1-yl, 2-Methylpent-2-en-1-yl, 3-Methylpent-2-en-1-yl, 4-Methylpent-2-en-1-yl, 1-Methylpent-3-en-1-yl, 2-Methylpent-3-en-1-yl, 3-Methylpent-3-en-1-yl, 4-Methylpent-3-en-1-yl, 1-Methylpent-4-en-1-yl, 2-Methylpent-4-en-1-yl, 3-Methylpent-4-en-1-yl, 4-Methylpent-4-en-1-yl, 1,1-Dimethylbut-2-en-1-yl, 1,1-Dimethylbut-3-en-1-yl, 1,2-Dimethylbut-2-en-1-yl, 1,2-Dimethylbut-3-en-1-yl,

## 6

- 1,3-Dimethyl-but-2-en-1-yl, 1,3-Dimethyl-but-3-en-1-yl,  
 2,2-Dimethyl-but-3-en-1-yl, 2,3-Dimethyl-but-2-en-1-yl,  
 2,3-Dimethyl-but-3-en-1-yl, 3,3-Dimethyl-but-2-en-1-yl,  
 1-Ethylbut-2-en-1-yl, 1-Ethylbut-3-en-1-yl, 2-Ethylbut-2-en-1-yl,  
 2-Ethylbut-3-en-1-yl, 1,1,2-Trimethylprop-2-en-1-yl,  
 1-Ethyl-1-methylprop-2-en-1-yl,  
 1-Ethyl-2-methylprop-2-en-1-yl, Hept-2-en-1-yl, Oct-2-en-1-yl,  
 Non-2-en-1-yl, Dec-2-en-1-yl;
- 10 —  $C_2$ – $C_{10}$ -Alkynyl: ein Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise  
 3 bis 6 C-Atomen und einer Dreifachbindung, z. B. Ethinyl, Prop-2-in-1-yl (= Pro-  
 pargyl), Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-3-yl, But-1-in-4-yl, But-2-in-1-yl,  
 Pent-1-in-1-yl, Pent-1-in-3-yl, Pent-1-in-4-yl, Pent-1-in-5-yl,  
 Pent-2-in-1-yl, Pent-2-in-4-yl, Pent-2-in-5-yl, 3-Methylbut-1-in-3-yl,  
 3-Methylbut-1-in-4-yl, Hex-1-in-3-yl, Hex-1-in-4-yl, Hex-1-in-5-yl,  
 Hex-1-in-6-yl, Hex-2-in-1-yl, Hex-2-in-4-yl, Hex-2-in-5-yl, Hex-2-in-6-yl,  
 Hex-3-in-1-yl, Hex-3-in-2-yl, 3-Methylpent-1-in-3-yl, 3-Methylpent-1-in-4-yl,  
 3-Methylpent-1-in-5-yl, 4-Methylpent-2-in-4-yl, 4-Methylpent-2-in-5-yl,  
 Hept-2-in-1-yl, Oct-2-in-1-yl, Non-2-in-1-yl, Dec-2-in-1-yl;
- 20 —  $C_1$ – $C_4$ -Halogenalkyl für: einen  $C_1$ – $C_4$ -Alkylrest, wie vorstehend genannt, der  
 partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, al-  
 so z. B. Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Fluormethyl, Difluormethyl,  
 Trifluormethyl, Chlorfluormethyl, Dichlorfluormethyl, Chlordifluormethyl,  
 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl, 2-Bromethyl, 2-Iodethyl, 2,2-Difluorethyl,  
 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2-fluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl,  
 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Pentafluorethyl, 2-Fluorpropyl,  
 2,2-Difluorpropyl, 2,3-Difluorpropyl, 2-Chlorpropyl, 3-Chlorpropyl,  
 2,3-Dichlorpropyl, 2-Brompropyl, 3-Brompropyl, 3,3,3-Trifluorpropyl,  
 3,3,3-Trichlorpropyl, 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, Heptafluorpropyl,  
 1-(Fluormethyl)-2-fluorethyl, 1-(Chlormethyl)-2-chlorethyl,  
 1-(Brommethyl)-2-bromethyl, 4-Fluorbutyl, 4-Chlorbutyl, 4-Brombutyl oder  
 Nonafluorbutyl;
- 35 —  $C_1$ – $C_{10}$ -Halogenalkyl:  $C_1$ – $C_{10}$ -Alkyl wie vorstehend genannt, worin 1 bis 6 Was-  
 serstoffatome durch Halogenatome, vorzugsweise durch Fluor und/oder Chlor  
 substituiert sind, z. B.:  $C_1$ – $C_4$ -Halogenalkyl, wie vorstehend genannt, sowie  
 5-Fluorpentyl, 5-Chlorpentyl, 5-Brompentyl, 5-Iodpentyl, Undecafluorpentyl,  
 6-Fluorhexyl, 6-Chlorhexyl, 6-Bromhexyl, oder 6-Iodhexyl;
- 40 —  $C_2$ – $C_{10}$ -Halogenalkenyl:  $C_2$ – $C_{10}$ -Alkenyl wie vorstehend genannt, worin 1 bis 6  
 Wasserstoffatome durch Halogenatome, vorzugsweise durch Fluor und/oder  
 Chlor substituiert sind: z. B. 2-Chlorallyl, 3-Chlorallyl, 2,3-Dichlorallyl,  
 3,3-Dichlorallyl, 2,3,3-Trichlorallyl, 2,3-Dichlorbut-2-en-1-yl, 2-Bromallyl,

## 7

3-Bromallyl, 2,3-Dibromallyl, 3,3-Dibromallyl, 2,3,3-Tribromallyl oder 2,3-Dibrombut-2-en-1-yl;

- 5 —  $C_2-C_{10}$ -Halogenalkinyl:  $C_2-C_{10}$ -Alkinyl wie vorstehend genannt, worin 1 bis 6 Wasserstoffatome durch Halogenatome, vorzugsweise durch Fluor und/oder Chlor substituiert sind: z. B. 1,1-Difluorprop-2-in-1-yl, 1,1-Difluorbut-2-in-1-yl, 4-Fluorbut-2-in-1-yl, 4-Chlorbut-2-in-1-yl, 5-Fluorpent-3-in-1-yl oder 6-Fluorhex-4-in-1-yl;
- 10 -  $C_1-C_{10}$ -Cyanoalkyl: durch eine CN-Gruppe substituiertes  $C_1-C_{10}$ -Alkyl, z. B. Cyanomethyl, 1-Cyanoethyl, 2-Cyanoethyl, 1-Cyanopropyl, 2-Cyanopropyl, 3-Cyanopropyl, 1-Cyanoprop-2-yl, 2-Cyanoprop-2-yl, 1-Cyanobutyl, 2-Cyanobutyl, 3-Cyanobutyl, 4-Cyanobutyl, 1-Cyanobut-2-yl, 2-Cyanobut-2-yl, 1-Cyanobut-3-yl, 2-Cyanobut-3-yl, 1-Cyano-2-methylprop-3-yl, 2-Cyano-2-methylprop-3-yl, 3-Cyano-2-methylprop-3-yl, 3-Cyano-2,2-dimethylpropyl, 6-Cyanohept-1-yl, 7-Cyanohept-1-yl, 8-Cyano-oct-1-yl, 9-Cyano-non-1-yl, 10-Cyano-dec-1-yl;
- 15
- 20 —  $C_3-C_{10}$ -Cycloalkyl: für einen cycloaliphatischen Rest mit 3 bis 10 C-Atomen: z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl;
- 25 —  $C_3-C_{10}$ -Cycloalkenyl: für einen cycloaliphatischen Rest mit 3 bis 10 C-Atomen und einer Doppelbindung: z. B. Cyclopropen-1-yl, Cyclobuten-1-yl, Cyclopenten-1-yl, Cyclohexen-1-yl, Cyclohepten-1-yl, Cycloocten-1-yl, Cyclononen-1-yl, Cyclodecen-1-yl, Cyclopent-2-en-1-yl, Cyclohex-2-en-1-yl, Cyclohept-2-en-1-yl, Cyclooct-2-en-1-yl, Cyclonon-2-en-1-yl, Cyclodec-2-en-1-yl, Cyclohex-3-en-1-yl, Cyclohept-3-en-1-yl, Cyclooct-3-en-1-yl, Cyclooct-4-en-1-yl, Cyclonon-3-en-1-yl, Cyclonon-4-en-1-yl, Cyclodec-4-en-1-yl oder Cyclodec-3-en-1-yl;
- 30
- 35 -  $C_1-C_4$ -Alkylcarbonyl: für einen über eine Carbonylgruppe gebundenen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, z. B. für Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Isobutyryl;
- 40 —  $(C_1-C_4)$ -Alkylamino)carbonyl: z. B. Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, 1-Methylethylaminocarbonyl, Butylaminocarbonyl, Methylpropylaminocarbonyl, 2-Methylpropylaminocarbonyl oder 1,1-Dimethylethylaminocarbonyl;
- Di- $(C_1-C_4)$ -alkyl)-aminocarbonyl: z. B. N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Diethylaminocarbonyl, N,N-Di-(1-methylethyl)aminocarbonyl, N,N-Dipropylaminocarbonyl, N,N-Dibutylaminocarbonyl, N,N-Di-(1-methylpropyl)-aminocarbonyl, N,N-Di-(2-methylpropyl)-aminocarbonyl,

- 5 N,N-Di-(1,1-dimethylethyl)-aminocarbonyl, N-Ethyl-N-methylaminocarbonyl,  
N-Methyl-N-propylaminocarbonyl, N-Methyl-N-(1-methylethyl)-aminocarbonyl,  
N-Butyl-N-methylaminocarbonyl, N-Methyl-N-(1-methylpropyl)-aminocarbonyl,  
N-Methyl-N-(2-methylpropyl)-aminocarbonyl,  
N-(1,1-Dimethylethyl)-N-methylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-propylaminocarbonyl,  
N-Ethyl-N-(1-methylethyl)-aminocarbonyl, N-Butyl-N-ethylaminocarbonyl,  
N-Ethyl-N-(1-methylpropyl)-aminocarbonyl,  
N-Ethyl-N-(2-methylpropyl)-aminocarbonyl,  
N-Ethyl-N-(1,1-dimethylethyl)-aminocarbonyl,  
10 N-(1-Methylethyl)-N-propylaminocarbonyl, N-Butyl-N-propylaminocarbonyl,  
N-(1-Methylpropyl)-N-propylaminocarbonyl,  
N-(2-Methylpropyl)-N-propylaminocarbonyl,  
N-(1,1-Dimethylethyl)-N-propylaminocarbonyl,  
N-Butyl-N-(1-methylethyl)-aminocarbonyl,  
15 N-(1-Methylethyl)-N-(1-methylpropyl)-aminocarbonyl,  
N-(1-Methylethyl)-N-(2-methylpropyl)-aminocarbonyl,  
N-(1,1-Dimethylethyl)-N-(1-methylethyl)-aminocarbonyl,  
N-Butyl-N-(1-methylpropyl)-aminocarbonyl,  
N-Butyl-N-(2-methylpropyl)-aminocarbonyl,  
20 N-Butyl-N-(1,1-dimethylethyl)-aminocarbonyl,  
N-(1-Methylpropyl)-N-(2-methylpropyl)-aminocarbonyl,  
N-(1,1-Dimethylethyl)-N-(1-methylpropyl)-aminocarbonyl oder  
N-(1,1-Dimethylethyl)-N-(2-methylpropyl)-aminocarbonyl;
- 25 — C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy: für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen Alkylrest mit 1 bis  
4 C-Atomen, z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy,  
Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;
- 30 — C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl: für einen über eine Carbonylgruppe gebundenen Alkoxy-  
rest mit 1 bis 4 C-Atomen, z. B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,  
Propoxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butoxycarbonyl,  
1-Methylpropoxycarbonyl, 2-Methylpropoxycarbonyl oder  
1,1-Dimethylethoxycarbonyl;
- 35 — C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylthio (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylsulfanyl: C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl-S-): für einen über ein Schwe-  
felatom gebundenen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, z.B. Methylthio, Ethylthio,  
Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio  
oder 1,1-Dimethylethylthio;
- 40 — C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl-S(=O)-): z.B. für Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl,  
Propylsulfinyl, 1-Methylethylsulfinyl, Butylsulfinyl, 1-Methylpropylsulfinyl,  
2-Methylpropylsulfinyl oder 1,1-Dimethylethylsulfinyl;

- $C_1-C_4$ -Alkylsulfonyl ( $C_1-C_4$ -Alkyl-S(=O)<sub>2</sub>): z. B. für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, 1-Methylethylsulfonyl, Butylsulfonyl, 1-Methylpropylsulfonyl, 2-Methylpropylsulfonyl oder 1,1-Dimethylethylsulfonyl;
- 5 — Phenyl- $C_1-C_4$ -alkyl: z. B. für Benzyl, 1-Phenylethyl, 2-Phenylethyl, 1-Phenylprop-1-yl, 2-Phenylprop-1-yl, 3-Phenylprop-1-yl, 1-Phenylbut-1-yl, 2-Phenylbut-1-yl, 3-Phenylbut-1-yl, 4-Phenylbut-1-yl, 1-Phenylbut-2-yl, 2-Phenylbut-2-yl, 3-Phenylbut-2-yl, 4-Phenylbut-2-yl, 1-(Phenylmeth)-eth-1-yl, 1-(Phenylmeth-1-yl)-1-(methyl)-eth-1-yl oder -(Phenylmeth-1-yl)-1-(methyl)-prop-1-yl; vorzugsweise Benzyl;
- 10 — 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl: ein heterocyclischer Rest, der 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Ringglieder aufweist, wobei 1, 2 oder 3 der Ringglieder Heteroatome sind, die ausgewählt sind unter Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und einer Gruppe NR<sup>7</sup> (worin R<sup>7</sup> für Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_3-C_6$ -Alkenyl oder  $C_3-C_6$ -Alkynyl steht). Außerdem kann der Heterocyclus gegebenenfalls ein oder zwei Carbonylgruppen oder Thiocarbonylgruppen als Ringglieder aufweisen. Der Heterocyclus kann aromatisch (Heteroaryl) oder teilweise oder vollständig gesättigt sein.
- 15 — Beispiele für gesättigte Heterocyclen sind:  
Oxiran-1-yl, Aziridin-1-yl, Oxetan-2-yl, Oxetan-3-yl, Thietan-2-yl, Thietan-3-yl, Azetidin-1-yl, Azetidin-2-yl, Azetidin-3-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrothiophen-2-yl, Tetrahydrothiophen-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, 1,3-Dioxolan-2-yl, 1,3-Dioxolan-4-yl, 1,3-Oxathiolan-2-yl, 1,3-Oxathiolan-4-yl, 1,3-Oxathiolan-5-yl, 1,3-Oxazolidin-2-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 1,3-Oxazolidin-4-yl, 1,3-Oxazolidin-5-yl, 1,2-Oxazolidin-2-yl, 1,2-Oxazolidin-3-yl, 1,2-Oxazolidin-4-yl, 1,2-Oxazolidin-5-yl, 1,3-Dithiolan-2-yl, 1,3-Dithiolan-4-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-5-yl, Tetrahydropyrazol-1-yl, Tetrahydropyrazol-3-yl, Tetrahydropyrazol-4-yl, Tetrahydropyran-2-yl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrothiopyran-2-yl, Tetrahydrothiopyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, 1,3-Dioxan-2-yl, 1,3-Dioxan-4-yl, 1,3-Dioxan-5-yl, 1,4-Dioxan-2-yl, 1,3-Oxathian-2-yl, 1,3-Oxathian-4-yl, 1,3-Oxathian-5-yl, 1,3-Oxathian-6-yl, 1,4-Oxathian-2-yl, 1,4-Oxathian-3-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Morpholin-4-yl, Hexahydropyridazin-1-yl, Hexahydropyridazin-3-yl, Hexahydropyridazin-4-yl, Hexahydropyrimidin-1-yl, Hexahydropyrimidin-2-yl, Hexahydropyrimidin-4-yl, Hexahydropyrimidin-5-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Piperazin-3-yl, Hexahydro-1,3,5-triazin-1-yl, Hexahydro-1,3,5-triazin-2-yl, Oxepan-2-yl, Oxepan-3-yl, Oxepan-4-yl, Thiepan-2-yl, Thiepan-3-yl, Thiepan-4-yl, 1,3-Dioxepan-2-yl, 1,3-Dioxepan-4-yl, 1,3-Dioxepan-5-yl, 1,3-Dioxepan-6-yl, 1,3-Dithiepan-2-yl, 1,3-Dithiepan-4-yl, 1,3-Dithiepan-5-yl, 1,3-Dithiepan-2-yl, 1,4-Dioxepan-2-yl, 1,4-Dioxepan-7-yl, Hexahydroazepin-1-yl, Hexahydroazepin-2-yl, Hexahydroazepin-3-yl, Hexahydroazepin-4-yl, Hexahydro-1,3-diazepin-1-yl,
- 20  
25  
30  
35  
40

## 10

Hexahydro-1,3-diazepin-2-yl, Hexahydro-1,3-diazepin-4-yl, Hexahydro-1,4-diazepin-1-yl und Hexahydro-1,4-diazepin-2-yl;

Beispiele für ungesättigte Heterocyclen sind:

Dihydrofuran-2-yl, 1,2-Oxazolin-3-yl, 1,2-Oxazolin-5-yl, 1,3-Oxazolin-2-yl;

Beispiele für aromatisches Heterocyclen sind die 5- und 6-gliedrigen aromatischen, heterocyclischen Reste, z.B. Furyl wie 2-Furyl und 3-Furyl, Thienyl wie 2-Thienyl und 3-Thienyl, Pyrrolyl wie 2-Pyrrolyl und 3-Pyrrolyl, Isoxazolyl wie 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl und 5-Isoxazolyl, Isothiazolyl wie 3-Isothiazolyl, 4-Isothiazolyl und 5-Isothiazolyl, Pyrazolyl wie 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl und 5-Pyrazolyl, Oxazolyl wie 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl und 5-Oxazolyl, Thiazolyl wie 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl und 5-Thiazolyl, Imidazolyl wie 2-Imidazolyl und 4-Imidazolyl, Oxadiazolyl wie 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,4-Oxadiazol-5-yl und 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, Thiadiazolyl wie 1,2,4-Thiadiazol-3-yl, 1,2,4-Thiadiazol-5-yl und 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, Triazolyl wie 1,2,4-Triazol-1-yl, 1,2,4-Triazol-3-yl und 1,2,4-Triazol-4-yl, Pyridinyl wie 2-Pyridinyl, 3-Pyridinyl und 4-Pyridinyl, Pyridazinyl wie 3-Pyridazinyl und 4-Pyridazinyl, Pyrimidinyl wie 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl und 5-Pyrimidinyl, des weiteren 2-Pyrazinyl, 1,3,5-Triazin-2-yl und 1,2,4-Triazin-3-yl, insbesondere Pyridyl, Furanyl und Thienyl.

Der von einem primären oder sekundären Amin abgeleitete Rest A steht in der Regel für eine Gruppe der Formel  $-N^5R^6$ ,

worin die Variablen  $R^5$  und  $R^6$  die folgenden Bedeutungen aufweisen:

$R^5$  und  $R^6$  stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,

$C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkynyl, die unsubstituiert oder durch einen der folgenden Reste substituiert sein können:  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio, CN,  $NO_2$ , Formyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfanyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonyl,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclen mit ein, zwei oder drei unter O, S, N und einer Gruppe  $NR^7$  (worin  $R^7$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl steht) ausgewählten Heteroatomen, Phenyl, das seinerseits 1, 2, 3 oder 4 Substituenten, ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoralkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylloxycarbonyl, Trifluormethylsulfonyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkylamino,  $C_1$ - $C_3$ -Dialkylamino, Formyl, Nitro oder Cyano, aufweisen kann,

$C_1$ - $C_{10}$ -Halogenalkyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Halogenalkenyl,  $C_2$ - $C_{10}$ -Halogenalkynyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkenyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclen mit ein bis drei Heteroatomen, ausgewählt unter O, S, N und einer Gruppe  $NR^7$  (worin  $R^7$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkenyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl steht), Phenyl oder Naphthyl, wobei  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkenyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclen, Phenyl oder Naphthyl, ihrerseits 1, 2, 3 oder 4 Substituenten, ausgewählt unter Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoralkyl,  $C_1$ - $C_4$ -



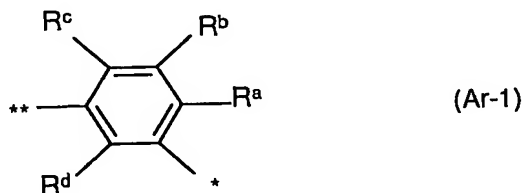
Alkyloxycarbonyl, Trifluormethylsulfonyl, Formyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Dialkylamino, Phenoxy, Nitro oder Cyano, aufweisen können, oder

5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> bilden gemeinsam einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 8-gliedrigen Stickstoffheterocyclus, der seinerseits durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, substituiert sein kann, ein oder zwei Carbonylgruppen, Thiocarbonylgruppen und/oder ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt unter O, S, N und einer Gruppe NR<sup>7</sup> (worin R<sup>7</sup> die zuvor genannten Bedeutungen aufweist), als Ringglieder aufweisen kann.

10 Bevorzugte Substituenten R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sind unabhängig voneinander ausgewählt unter Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Substituenten ausgewählt unter Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, das seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert ist, Furyl, Thienyl, 1,3-Dioxolanyl substituiert ist. Bevorzugt sind weiterhin  
15 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt unter Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Fluoralkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, Nitro oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Dialkylamino substituiert ist, Naphththyl oder Pyridyl. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bilden R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen gesättigten oder ungesättigten Stickstoffheterocyclus, der ein weiteres Heteroatom, ausgewählt unter N, einer Gruppe NR<sup>7</sup>  
20 (worin R<sup>7</sup> die zuvor genannten Bedeutungen aufweist) und O, als Ringglied enthalten kann, und/oder durch ein, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, substituiert sein kann.

25 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens steht einer der Reste R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl und der andere Rest R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cyclohexyl oder Phenyl.

30 Die Gruppe Ar steht insbesondere für eine Gruppe der allgemeinen Formel Ar-1



35 worin R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> und R<sup>d</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder Cyano stehen;  
\* die Verknüpfung von Ar mit der C(X<sup>3</sup>)-Gruppe kennzeichnet und

## 12

\*\* die Verknüpfung von Ar mit dem Stickstoffatom der (Thio)uracil-, Dithiouracil-restes beziehungsweise der Iso(thio)cyanato-Gruppe kennzeichnet.

5 In einer besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform weisen die Variablen  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  und  $R^d$  die folgenden Bedeutungen, und zwar jeweils für sich allein oder in Kombination auf:

$R^a$  Halogen, Cyano oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl, insbesondere Fluor, Chlor, Cyano oder Trifluormethyl;

10  $R^b$ ,  $R^d$  jeweils Wasserstoff;

$R^c$  Wasserstoff oder Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Wasserstoff.

15 In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens weisen die Variablen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die folgenden Bedeutungen, und zwar jeweils für sich allein oder in Kombination, auf:

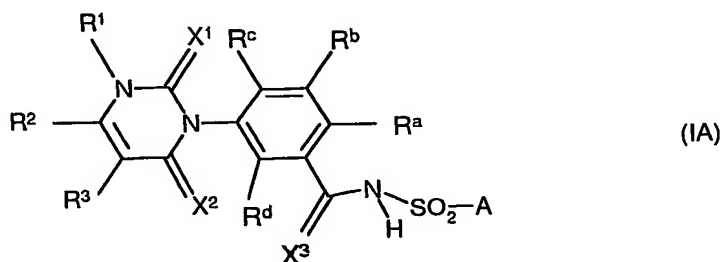
$R^1$  Wasserstoff, Amino oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Amino, Methyl oder Ethyl;

20  $R^2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl, Difluormethyl, Difluorchlormethyl oder Trifluormethyl;

$R^3$  Wasserstoff;

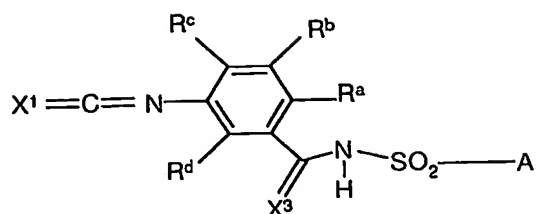
25 In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens stehen  $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  jeweils für Sauerstoff.

30 Demnach betrifft die vorliegende Erfindung insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung I, worin Ar für Ar-1 steht. Diese Verbindungen werden im Folgenden als IA bezeichnet.



Die Variablen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und A weisen die zuvor genannten Bedeutungen auf. Das Verfahren umfasst die Umsetzung einer Verbindung der Formel IIA

13



worin

$X^1$ ,  $X^3$  jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder Schwefel stehen,  
 $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  und  $R^d$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano,

- 5  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl stehen und  
 A die zuvor genannte Bedeutung aufweist und insbesondere eine Gruppe  $NR^5R^6$  bedeutet, worin  $R^5$  und  $R^6$  die zuvor genannten Bedeutungen, insbesondere die als bevorzugt, beziehungsweise besonders bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweist.

10

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen IA, worin A für  $NR^5R^6$  steht und die Variablen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  unabhängig voneinander, vorzugsweise in Kombination miteinander, die folgenden Bedeutungen aufweisen:

- 15  $R^1$  Wasserstoff, Amino oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Amino, Methyl oder Ethyl;  
 $R^2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl, Difluormethyl, Difluorchlormethyl oder Trifluormethyl;  
 $R^3$  Wasserstoff;  
 20  $R^a$  Halogen, Cyano oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl, insbesondere Fluor, Chlor, Cyano oder Trifluormethyl;  
 $R^b$ ,  $R^d$  Wasserstoff;  
 $R^c$  Wasserstoff oder Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Wasserstoff;  
 $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  jeweils Sauerstoff.

25

- In der Regel erfolgt die Umsetzung des Enamins III mit dem Phenyliso(thio)cyanat II in Gegenwart einer Base. Als Base kommen alle üblichen organischen und anorganischen Basen in Betracht. Geeignete anorganische Basen umfassen beispielsweise Alkali- und Erdalkalimetallcarbonate wie Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Calciumcarbonat, Alkali- oder Erdalkalimetallhydride wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid. Geeignete organische Basen umfassen Alkali- und Erdalkalimetallalkoholate wie Lithiummethylat, Natriummethylat, Kaliummethylat, Calciummethylat, Lithiummethylat, Natriummethylat, Kaliumethylat, Calciumethylat, Natrium-n-propylat oder -isopropylat, Kalium-n-propylat oder -isopropylat, Natrium-n-butylat, -iso-butylat, -sec-butylat oder -tert-butylat, Kalium-n-butylat, -iso-butylat, -sec-butylat oder -tert-butylat, Natrium-n-pentylat, -isopentylat, -sec-pentylat oder -tert-pentylat, Kalium-n-pentylat, -isopentylat, -sec-pentylat- oder -tert-pentylat (=tert.-amylat), tertiäre Amine wie Tributylamin, Pyridin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en (DBN) oder

35

1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan (DABCO). Geeignete Basen sind weiterhin Lithiumorganische Verbindungen wie n-Butyllithium, sec-Buthyllithium, Phenyllithium sowie Alkalimetallamide wie Lithiumdiisopropylamid und Natrium(bis(trimethylsilyl))amid. Geeignet sind außerdem Cäsiumfluorid sowie Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Calciumhydroxid.

Bevorzugte Basen sind Alkalimetallalkoholate, insbesondere Lithium, Natrium- und Kaliumalkoholate der oben genannten C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanole, die vorgenannten Alkalimetallhydride, Alkalimetallcarbonate und Amidinbasen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man Natriumhydrid oder Kaliummethyllat als Base ein.

In der Regel setzt man 0,9 bis 6, vorzugsweise 0,9 bis 3, insbesondere 1,0 bis 3 und ganz besonders bevorzugt 1,8 bis 2,6 Basenäquivalente pro Mol der Verbindung II ein.

Das Enamin III kann substöchiometrisch, äquimolar oder überstöchiometrisch, bezogen auf die Verbindung II eingesetzt werden. In der Regel setzt man pro Mol der Verbindung II 0,9 bis 1,3 Mol, vorzugsweise 0,95 bis 1,15 Mol Enamin III ein.

Die Umsetzung eines Phenyliso(thio)cyanats der allgemeinen Formel II mit dem Enamin III erfolgt üblicherweise in einem Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel. Hierfür kommen alle inerten, organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische in Betracht. Für diese Umsetzungen verwendet man als Lösungsmittel - je nach Temperaturbereich - aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclopentan, Cyclohexan, Toluol, Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Chlorbenzol, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Dichlorbenzol, Ether wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Anisol, Glykolether wie Dimethylglykolether, Diethylglykolether, Diethylen glykoldimethylether, Ester wie Methylacetat, Ethylacetat, Propylacetat, n-Butylacetat, Methylisobutyrat, Isobutylacetat, Carbonate wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat und Ethylencarbonat, Carbonsäureamide wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Nitrokohlenwasserstoffe wie Nitrobenzol, Tetraalkylharnstoffe wie Tetraethylharnstoff, Tetrabutylharnstoff, Dimethylethylenharnstoff, Dimethylpropylenharnstoff, Nitrile wie Acetonitril, Propionitril, Butyronitril oder Isobutyronitril, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder auch Gemische der genannten Lösungsmittel. Sofern die Base Lösungsmiteileigenschaften hat, wie im Falle des Pyridins und des Tributylamins, kann auch die Base, bzw. eine Mischung der Base mit einem der vorgenannten Lösungsmittel, als Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel für die Umsetzung von II mit III eingesetzt werden.

Besonders bevorzugt ist ein aprotisches, polares Lösungsmittelsystem, das auch Gemische verschiedener aprotischer, polarer Lösungsmittel und Gemische verschiedener aprotischer polarer Lösungsmittel mit aprotischen unpolaren Lösungsmitteln umfasst. Der Anteil an polarem, aprotischen Lösungsmittel beträgt in derartigen Lösungsmittel-

- systemen wenigstens 50 Vol.-%, bevorzugt wenigstens 75 Vol.-%, insbesondere wenigstens 85 Vol.-%. Bevorzugte aprotische, polare Lösungsmittel sind die genannten N,N-Dimethylamide aliphatischer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Carbonsäuren wie N,N-Dimethylformamid und N,N-Dimethylacetamid, N-Methylactame wie N-Methylpyrrolidon, Carbonate wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat und Ethylencarbonat, Nitrile wie Acetonitril, Propionitril, Butyronitril und Isobutyronitril, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Cyclische Ether wie Tetrahydrofuran und Dioxan, Ester wie Ethylacetat, n-Butylacetat oder Gemische davon und hiervon bevorzugt die Dimethylcarbonsäureamide.
- 10 In einer bevorzugten Ausführungsform verwendet man wenigstens ein aprotisches, polares Lösungsmittel als alleiniges Lösungsmittelsystem (mehr als 99 Vol.-%, bezogen auf die Gesamtvolumenmenge), beispielsweise ein Gemisch aus N,N-Dimethylformamid und Tetrahydrofuran. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung setzt man ein Lösungsmittelsystem ein, das neben dem aprotischen, polaren Lösungsmittel, insbesondere neben dem besonders bevorzugten aprotischen, polaren Lösungsmittel, 0,5 bis 25 Vol.-% wenigstens eines aprotischen, unpolaren Lösungsmittels, insbesondere wenigstens eines aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffes, speziell Toluol oder Hexan umfasst. Dementsprechend ist der Anteil an aprotischem, polaren Lösungsmittel in dieser Mischung 75,0 bis 99,5 Vol.-%.
- 15 Bevorzugte aprotische unpolare Lösungsmittel sind aliphatische Kohlenwasserstoffe wie n-Hexan, Isohexan (kommerzielles Hexan-Gemisch), n-Heptan, Dekan, Petrol-ether, cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Benzol oder Xylol.
- 20 Eigene Untersuchungen der Anmelderin haben außerdem gezeigt, dass die Ausbeute an Wertprodukt I durch die Anwesenheit von Wasserspuren in dem Reaktionsgemisch beeinträchtigt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens trocknet man die eingesetzten Materialien so weit, dass der Gehalt an Wasser im aprotischen, polaren Lösungsmittel nicht mehr als 0,5 Gew.-%, häufig nicht mehr als 0,2 Gew.-%, vorzugsweise nicht mehr als 0,05 und insbesondere nicht mehr als 0,02 Gew.-% Wasser, bezogen auf die Gesamtmenge an Edukt II, Edukt III und Lösungsmittel beträgt. Die quantitative Bestimmung von Wasser kann chemisch, beispielsweise durch Karl-Fischer-Titration oder physikalisch, beispielsweise durch Bestimmung der Dielektrizitätskonstanten oder quantitative HPLC erfolgen.
- 25 In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das erfindungsgemäße Verfahren daher auch eine Vorbehandlung des Lösungs- oder Verdünnungsmittels und/oder der Edukte zur Trocknung der eingesetzten Chemikalien. Verfahren zum Trocknen von Lösungsmitteln sind dem Fachmann auf dem Gebiet der organischen Synthese bekannt, beispielsweise durch Verwendung von Trockenmitteln. Ein bevorzugtes Verfahren umfasst das Trocknen durch azeotrope Trocknung. Bei der azeotropen Trocknung versetzt man den zu trocknenden Stoff mit einer Chemikalie, die mit Wasser ein Azeotrop bildet (Schleppmittel) und entfernt anschließend das wasserhaltige Azeotrop auf destillativem Weg. Üblicherweise handelt es sich bei dem Schleppmittel um ein organi-
- 30
- 35
- 40

sches Lösungsmittel. Beispiele hierfür sind Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Pentan oder Hexan, Chloraromaten wie Chlorbenzol und Alkylester aliphatischer Carbonsäuren wie Ethylacetat und n-Butylacetat.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform legt man das Enamin III in dem aprotischen, polaren Lösungs- oder Verdünnungsmittel, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, vor. Anschließend gibt man 20 bis 200 Vol.-%, vorzugsweise 50 bis 150 Vol.-% und insbesondere 80 bis 130 Vol.-%, bezogen auf das aprotisch polare Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, eines hierfür geeigneten Schleppmittels zu und trocknet azeotrop. Die
- 10 erforderliche Trocknungsdauer hängt naturgemäß vom Wassergehalt der eingesetzten Stoffe, von der Ansatzgröße und von den verwendeten Apparaturen ab und kann vom Fachmann durch Routinemethoden ermittelt werden. Anschließend setzt man das Enamin III mit dem Phenyliso(thio)cyanat II auf die nachfolgend beschriebene Weise um.
- 15 Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren können die Edukte und Reagenzien grundsätzlich in beliebiger Reihenfolge zusammengegeben werden, d. h. die Reaktanden und die Base können getrennt, gleichzeitig oder nacheinander in das Reaktionsgefäß eingebracht und zur Reaktion geführt zu werden. Bei allen Verfahrensvarianten setzt man vorzugsweise das Enamin III, die Base und/oder das Phenyliso(thio)cyanat II verdünnt
- 20 in einem der vorgenannten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische ein.

- Vorteilhaft legt man das Enamin III vor und gibt unter Durchmischen, z. B. Rühren, die Base in den Reaktionsansatz. Die Reaktionstemperatur bei der Basenzugabe richtet sich nach der Reaktivität der eingesetzten Base. In der Regel liegen sie in einem Bereich von -20 °C bis 80 °C. Vorteilhaft rührt man zur Vervollständigung der Reaktion
- 25 noch bei der gleichen Temperatur oder höherer Temperatur nach. Die erforderlichen Reaktionszeiten kann der Fachmann anhand von Routinemethoden ermitteln.

- Vorteilhaft gibt man die Base zu dem Enamin III. In der Regel erfolgt die Zugabe der Base unter Temperaturkontrolle. Beispielsweise gibt man die Alkali- oder Erdalkalimetallhydride zu dem Enamin III bevorzugt in einem Temperaturbereich von
- 30 -20 °C bis 20 °C und rührt in diesem Temperaturbereich zur Vervollständigung der Deprotonierung des Enamins nach. Bei Verwendung von Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonaten erfolgt die Basenzugabe zu dem Enamin III in der Regel bei Temperaturen von nicht mehr als 50°C, insbesondere nicht mehr als 45°C, z.B. im Bereich von 20°C
- 35 bis 50 °C und man rührt bei Temperaturen bis 80 °C, z. B. 35 bis 80°C nach. Bei Verwendung von Alkali- und Erdalkalimetallalkoholaten erfolgt die Basenzugabe insbesondere bei Temperaturen von -20 °C bis 50 °C, vorteilhaft -15 °C bis 20 °C und man rührt bei Temperaturen von -10 °C bis 80 °C nach. Danach gibt man das Phenyliso(thio)cyanat II zu und führt die Reaktion zu Ende.
- 40

Selbstverständlich kann man auch die Base im Falle der Verwendung von Alkali- oder Erdalkalimetallalkoholaten oder -carbonaten in einem getrockneten, polaren Lösungsmittel vorlegen, danach das Enamin III in einem der zuvor genannten, getrockneten

polaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische zugeben oder wie zuvor beschrieben azeotrop trocknen und dann das Phenyliso(thio)cyanat II zugeben. Alternativ kann man auch die Verbindungen II und III als Gemisch in einem der zuvor genannten, getrockneten polaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische vorlegen und anschließend die Base in einem der zuvor genannten, getrockneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische zugeben. In einer weiteren Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens legt man die Base in dem zuvor genannten, getrockneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische vor und gibt danach ein Gemisch aus Verbindung II und III in einem der zuvor genannten, getrockneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische zu.

Die Reaktion wird vorzugsweise so durchgeführt, dass man die Base zu dem Enamin III in einem der vorgenannten getrockneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische gibt. Nach dem Nachrühren fügt man das Phenyliso(thio)cyanat II in einem der vorgenannten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische zu und lässt noch nachreagieren.

Die Reaktionstemperatur für die Umsetzung der Verbindung II mit der Verbindung III in Gegenwart einer Base liegt in der Regel in einem Bereich von  $-20$  bis  $80$  °C. Bei Verwendung von Alkali- oder Erdalkalimetallhydriden als Base gibt man in der Regel das Phenyliso(thio)cyanat II bei einer Temperatur von  $-20$  °C bis  $20$  °C, vorzugsweise  $-5$  bis  $10$  °C zu dem Gemisch aus Base und Enamin III und rührt danach bei Temperaturen bis  $50$  °C, z.B.  $20$  bis  $50$  °C nach. Bei Verwendung von Alkali- und Erdalkalimetallalkoholaten gibt man üblicherweise das Phenyliso(thio)cyanat II bei einer Temperatur von  $-20$  °C bis  $20$  °C, vorzugsweise  $-15$  °C bis  $10$  °C zu dem Gemisch aus Base und Enamin III und rührt bei Temperaturen bis  $80$  °C, z.B.  $0$  bis  $80$  °C nach. Bei Verwendung von Alkali- und Erdalkalimetallcarbonaten erfolgt üblicherweise die Zugabe des Phenyliso(thio)cyanates II zu dem Gemisch aus Base und Enamin III bei Temperaturen bis  $50$  °C, z.B.  $20$  bis  $50$  °C und zur Vervollständigung der Umsetzung rührt man anschließend bei Temperaturen bis  $80$  °C, z.B.  $20$  bis  $80$  °C, vorzugsweise  $40$  bis  $80$  °C nach. Die zur Erreichung des gewünschten Umsatzes erforderliche Reaktionszeit kann der Fachmann durch Routinemethoden ermitteln.

Die Reaktion kann bei Normaldruck, sowie bei Unterdruck oder unter erhöhtem Druck, kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden. In der Regel ist es von Vorteil, die Umsetzung unter einer Schutzgasatmosphäre wie Stickstoff durchzuführen.

Die Aufarbeitung zur Gewinnung des Zielproduktes kann nach den hierfür üblichen Verfahren erfolgen. In der Regel wird man hierzu die basische Reaktionsmischung durch Zugabe von Säure auf einen pH-Wert  $\leq 4$ , insbesondere  $\leq 2$  einstellen und anschließend durch Zugabe von Wasser eine Kristallisation oder Fällung der Verbindung I bewirken. Zugabe von Säure und Wasser können auch gleichzeitig erfolgen, beispielsweise durch Zugabe einer verdünnten wässrigen Säuren. Grundsätzlich kann man das Reaktionsgemisch auch wässrig-extraktiv aufarbeiten, z.B. indem man nach Neutralisation der alkalischen Reaktionsmischung diese, gegebenenfalls nach Entfer-

## 18

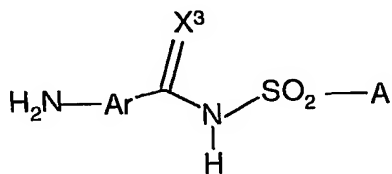
nen der Hauptmenge des Lösungsmittels, zwischen Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel verteilt und anschließend die Verbindung I aus der organischen Phase isoliert. Diesen Methoden können sich weitere Schritte zur Reinigung, z.B. Fällung, Kristallisation und/oder extraktive Schritte, anschließen.

5

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens als Edukte benötigten Enamine der Formel III sind bekannte Verbindungen und/oder lassen sich in Analogie zu bekannten Verfahren herstellen.

10

Die Phenyliso(thio)cyanate der Formel II sowie Verfahren zu deren Herstellung sind Gegenstand der älteren deutschen Patentanmeldung 102 50 614.0, auf deren Offenbarung hiermit Bezug genommen wird. Dieses Verfahren umfasst die Umsetzung einer Verbindung VI,



(VI)

15

worin  $\text{X}^3$ , Ar und A die zuvor genannten Bedeutungen aufweisen, mit einem Phosgenierungsmittel wie Phosgen, Thiophosgen oder Diphosgen, in hoher Ausbeute und Reinheit.

20

Die Umsetzung von Verbindung VI mit dem Phosgenierungsmittel erfolgt üblicherweise in einem inerten organischen Lösungsmittel. Als Lösungsmittel verwendet man für diese Umsetzungen - je nach Temperaturbereich - Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclopentan, Cyclohexan, Toluol, Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Chlorbenzol, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Dichlorbenzol, Ether wie 1,4-Dioxan, Anisol, Glykolether wie Dimethylglykolether, Diethylglykolether, Diethylen glykoldimethylether, Ester wie Ethylacetat, Propylacetat, n-Butylacetat, Methylisobutyrat, Isobutylacetat, Carbonsäureamide wie N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Carbonate wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat, Ethylencarbonat, Nitrokohlenwasserstoffe wie Nitrobenzol, Tetraalkylharnstoffe wie Tetraethylharnstoff, Tetrabutylharnstoff, Dimethylethylenharnstoff, Dimethylpropylenharnstoff, Nitrile wie Acetonitril, Propionitril, Butyronitril oder Isobutyronitril oder auch Gemische einzelner Lösungsmittel.

25

30

35

Bei Verwendung von Phosgen wird man vorzugsweise ein Lösungsmittel einsetzen, das weitgehend von protischen Verunreinigungen wie Wasser und Alkoholen befreit ist. Bei der Herstellung der Isothiocyanate kann man jedoch auch in Anlehnung an Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Bd. IX, S. 875, die Umset-



zung von VI mit Thiophosgen in einem Zweiphasensystem aus Wasser und einem damit nicht mischbaren organischen Lösungsmittel oder auch in Wasser durchführen.

5 Die Reaktionstemperatur wird in der Regel 180 °C, vorzugsweise 120 °C und insbesondere 100 °C nicht überschreiten und wird in der Regel wenigstens 40 °C und vorzugsweise wenigstens 50 °C betragen. Häufig wird man so vorgehen, dass man zumindest die Hauptmenge des Phosgenierungsmittels bei einer niedrigen Temperatur, z. B. im Bereich von 0 bis 40 °C, insbesondere 10 bis 40 °C und speziell 20 bis 30 °C zugibt und während oder nach beendeter Zugabe auf eine Temperatur im Bereich von 10 40 bis 180 °C, insbesondere 50 bis 120 °C und speziell 70 bis 100 °C erwärmt bis der Umsatz vollständig ist.

In der Regel setzt man 0,9 bis 2, vorzugsweise 0,95 bis 1,5, besonders bevorzugt 0,98 bis 1,09 Moläquivalente Phosgenierungsmittel pro Mol der Verbindung VI ein.

15 Gegebenenfalls führt man die Umsetzung von VI in Gegenwart einer Base durch. Als Basen kommen beispielsweise basische anorganische Verbindungen in Betracht, z. B. Alkali- oder Erdalkalihydroxide, -hydrogencarbonate oder -carbonate. Man kann die Reaktion jedoch auch in Gegenwart einer organischen Base, beispielsweise eines tertiärenamins wie Triethylamin, Tri-n-propylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, Tri-n-butylamin, Pyridin,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Picolin, 2,4-, 2,6-Lutidin, N-Methylpyrrolidin, Dimethylanilin, 20 N,N-Dimethylcyclohexylamin, Chinolin oder Acridin durchführen. Die Base (berechnet als Basenäquivalent) kann substöchiometrisch, überstöchiometrisch oder äquimolar, bezogen auf die Verbindung VI, eingesetzt werden. Pro Mol der Verbindung VI setzt 25 man im allgemeinen 0,01 bis 6 Mol, vorzugsweise 0,1 bis 3 Mol Base ein.

In einer anderen Ausführungsform des Verfahrens führt man die Umsetzung in Gegenwart von Chlorwasserstoff durch. Die Menge an Chlorwasserstoff beträgt dann üblicherweise 0,9 bis 5,0 mol, vorzugsweise 1,0 bis 2,5 mol und insbesondere 1,0 bis 1,2 30 mol Chlorwasserstoff pro Mol der Verbindung VI. Hierbei wird man in der Regel so vorgehen, dass man zunächst in eine Lösung oder Suspension die Verbindung VI in einem der vorgenannten Lösungsmittel die vorgenannte Menge an gasförmigen Chlorwasserstoff einleitet oder eine Lösung von Chlorwasserstoff in einem Lösungsmittel zugibt, dann das Phosgenierungsmittel in der zuvor beschriebenen Weise zugibt und 35 die Reaktion dann in der oben beschriebenen Weise fortführt. Das Einleiten von Chlorwasserstoff erfolgt üblicherweise bei Temperaturen zwischen 10 °C und 60 °C, vorzugsweise bei 20 bis 30 °C.

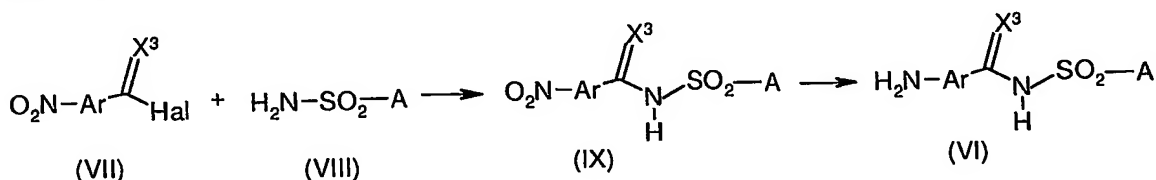
40 Sofern man das Verfahren in Gegenwart von Chlorwasserstoff durchführt, kann Aktivkohle als Katalysator verwendet werden. Zweckmäßigerweise beträgt die Menge an Aktivkohle 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Verbindung VI.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI sind ebenfalls aus der älteren deutschen Patentanmeldung DE 102 50 614.0 bekannt. Die Verbindungen der Formel VI können in Analogie zu bekannten Verfahren zur Herstellung von Anilinen gewonnen werden.

- 5 Die Anilinverbindungen der Formel VI kann man beispielsweise gemäß Schema 1 herstellen, indem man zunächst eine Aroylverbindung der Formel VII mit einem Sulfamid-säureamid VIII im Sinne einer Kondensationsreaktion zu einem N-Aroylsulfamidsäureamid der allgemeinen Formel IX umsetzt und anschließend das erhaltene N-Aroylsulfamidsäureamid IX zur Verbindung VI reduziert.

10

Schema 1:



15

In Schema 1 haben die Variablen A, Ar und X<sup>3</sup> die vorgenannten Bedeutungen. Die Kondensation von Aroylverbindungen der allgemeinen Formel VII mit Sulfamidsäureamiden der allgemeinen Formel VIII zu den entsprechenden Benzoylsulfamiden der allgemeinen Formel IX erfolgt in Anlehnung an bekannte Verfahren, beispielsweise wie in der WO 01/83459, S. 31-35, in der PCT/EP 03/05126 beschrieben, auf deren Offenbarung hiermit Bezug genommen wird.

20

25

Die Reduktion der Nitroverbindung IX zum Anilin VI gelingt beispielsweise mit naszierendem Wasserstoff. Hierzu setzt man die Nitroverbindung IX mit einer Säure in Gegenwart eines unedlen Metalls um. Unedle Metalle sind naturgemäß solche, die von einer Brönstedsäure unter Wasserstoffentwicklung gelöst werden. Derartige Metalle weisen in der Regel ein Normalpotential < 0 V und insbesondere kleiner gleich -0,1 V, z. B. im Bereich von -0,1 bis -1,0 V (in saurer wässriger Lösung bei 15 °C und 1 bar) auf. Beispiele für geeignete Metalle sind Zn, Fe und Sn, insbesondere Fe. Als Säuren kommen für diesen Zweck sowohl anorganische Mineralsäuren, beispielsweise Salzsäure oder verdünnte Schwefelsäure, oder Mischungen aus anorganischer Säure und einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise gasförmige HCl in einem Ether oder einem Alkohol oder in einer Mischung davon, oder organische Carbonsäuren, zweckmäßig Essigsäure, Propionsäure oder Buttersäure, in Betracht.

30

35

Als Reduktionsmittel kommen weiterhin auch Metallhydride und Halbmetallhydride wie Aluminiumhydrid und davon abgeleitete Hydride wie Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Borhydride wie Diboran und davon abgeleitete Boranate wie Natriumborhydrid oder Lithiumboranat in Betracht. Hierzu bringt man die Nitroverbindung IX in einem inerten Lösungsmittel mit dem komplexen Metallhydrid bei 10 bis 65 °C, vorzugsweise 20 bis 50 °C in Kontakt.

40

## 21

Ein weiteres geeignetes Reduktionsmittel für die Umwandlung der Verbindung IX in die Verbindung VI ist Wasserstoff in Gegenwart katalytischer Mengen an Übergangsmetallen oder Übergangsmetallverbindungen, insbesondere der 8. Nebengruppe.

- 5 Die Reduktion der Verbindung IX zur Verbindung VI kann auch mit Natriumsulfid, vorteilhaft in wässrig ammoniakalischer Lösung, in Gegenwart von Ammoniumchlorid gemäß dem in Org. Syn., Coll. Vol., 3, 82 (1955) beschriebenen Verfahren erfolgen.

- 10 Die in Schema 1 eingesetzten Aroylverbindungen VII sind nach an sich im Stand der Technik bekannten Verfahren erhältlich oder lassen sich in Anlehnung an bekannte Verfahren herstellen, beispielsweise gemäß US 6,251,829, EP 415 641, EP 908 457, EP 1176133 und WO 01/087872.

- 15 Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung des Wertproduktes I in hoher Ausbeute und vorzüglicher Reinheit, so dass aufwändige Reinigungsverfahren nicht erforderlich sind. Das erfindungsgemäße Verfahren ist somit einfacher und wirtschaftlicher durchzuführen als die aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren. Führt man die Umsetzung mit einem Enamin III durch, worin R<sup>1a</sup> beispielsweise für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, insbesondere für Methyl steht, so erhält man direkt in hoher Ausbeute und  
20 Reinheit die in der WO 01/83459 beschriebenen Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Umsetzung der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Verbindungen I mit R<sup>1</sup> = Wasserstoff mit

- 25 (A) einem Aminierungsmittel der Formel IV



- 30 worin L<sup>1</sup> für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe steht, wobei man eine Verbindung der Formel I erhält, worin die Variablen R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Ar und A die zuvor genannten Bedeutungen und vorzugsweise die bevorzugten Bedeutungen aufweisen und R<sup>1</sup> für Amino steht, oder mit

(B) einem Alkylierungsmittel der Formel V

- 35  $\text{R}^{1b}\text{-L}^2 \quad (\text{V}),$

worin

R<sup>1b</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkynyl steht und

- 40 L<sup>2</sup> für eine nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe steht,

wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin die Variablen R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Ar und A die zuvor genannten Bedeutungen und vorzugsweise

die bevorzugten Bedeutungen aufweisen und  $R^1$  die für  $R^{1b}$  genannten Bedeutungen aufweist.

5 Das Verfahren zur Alkylierung oder Aminierung der Verbindung I mit  $R^1$  ist insofern  
überraschend, da man die Bildung entsprechender N-Alkylsulfonamide oder Gemische  
aus N-Alkylsulfonamiden oder N-Alkyl substituierten (Thio)Uracilen bzw. Dithiouracilen  
erwartet hätte. Es ist bekannt, dass Schwefelsäurediamide in einfacher Weise mit  
Schwefelsäurediestern oder Arensulfonsäureestern in Gegenwart einer Base alkyliert  
10 werden, siehe beispielsweise R. Sowada, J. Prakt. Chem. 25, 88 (1964). Im Falle von  
trisubstituierten Schwefelsäurediamiden ist die Bildung von tetrasubstituierten Schwe-  
felsäurediamiden bekannt, siehe B. Unterhalt, E. Seebach, Arch. Pharm. 314, 51  
(1981). Ebenso lassen sich Schwefelsäurediamide, bei denen die Amidfunktion bereits  
einen Acylrest trägt, alkylieren, siehe K. C. C. Bancroft et al., J. Heterocycl. Chem. 15,  
1521 (1978); A. Martinez et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (21), 3133 (1999). Der  
15 Fachmann hätte daher – aufgrund der leichten Alkylierbarkeit der Sulfamidseitenkette  
- die bevorzugte Alkylierung am Sulfonamidstickstoffatom oder zumindest die Bildung  
dialkylierter Produkte erwartet.

20 Die Einführung der Aminogruppe am (Thio)Uracilring beziehungsweise Dithiouracilring  
gelingt überraschenderweise in Anlehnung an bekannte Verfahren zur Einführung der  
Aminogruppe am Uracilstickstoff. Solche Verfahren sind beispielsweise in der DE 196  
52431 beschrieben, auf deren Offenbarung zur elektrophilen Aminierung hiermit im  
vollen Umfang Bezug genommen. Als geeignete Amierungsreagentien (IV) kommen  
beispielsweise 1-Aminooxy-2,4-dinitrobenzol oder O-Mesitylensulfonylhydroxylamin in  
25 Betracht.

Gegebenenfalls erfolgt die Umsetzung in Gegenwart einer Base. Als Base kommen  
alle üblichen anorganischen oder organischen Basen in Betracht. Geeignete Basen  
sind z.B. die im Zusammenhang mit der Herstellung der Verbindung I durch Umset-  
30 zung von II mit III genannten Basen. Bevorzugte Basen sind Alkalimetallalkoholate,  
insbesondere Lithium-, Natrium- oder Kaliumalkoholate wie Natriummethylat, Natriu-  
methylat, Lithiummethylat, Kaliummethylat, Kaliummethylat, Kalium-tert.-butylat, Natrium-  
tert.-butylat, Natrium-isopropylat, Kalium-tert.-pentylat, Alkalimetallhydride wie Natri-  
umhydrid, Kaliumhydrid, Alkalimetallcarbonate wie Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat,  
35 Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder tertiäre Amine, insbesondere Amidinbasen wie  
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en. In der Regel setzt man die Verbindung I mit  $R^1$  =  
Wasserstoff und die Base annähernd äquimolar ein.

40 Die Umsetzung der Verbindung I mit  $R^1$  = Wasserstoff mit einem Aminierungsreagenz  
(IV) erfolgt in der Regel in einem inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmit-  
telgemisch. Für diesen Zweck bevorzugte Lösungsmittel sind Nitrile wie Acetonitril,  
Propionitril oder Butyronitril, Ketone wie Aceton und Methyläthylketon, Carbonate wie  
Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat und Ethylencarbonat sowie Amide wie N,N-  
Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon. Geeignet sind auch

## 23

organische Lösungsmittel mit basischem Charakter, z. B. die vorgenannten tertiären Amine wie Trialkylamine und Pyridinverbindungen.

5 In der Regel wird man die Umsetzung bei Temperaturen von 0 bis 80 °C, vorzugsweise zwischen 10 und 60 °C durchführen. Hierfür setzt man in der Regel die Verbindung I mit  $R^1$  = Wasserstoff und das Aminierungsreagenz (IV) annähernd äquimolar ein. Es ist jedoch auch möglich, eine der Komponenten in einem größeren Überschuss zu verwenden, wobei der Überschuss vorzugsweise nicht mehr als 50 mol-%, bezogen auf die im Unterschuss vorliegende Komponente, betragen wird.

10 Die Aufarbeitung des erhaltenen Reaktionsgemisches erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise durch wässrig-extraktive Aufarbeitung. Auf diesem Weg können Phenyl(thio)uracile und Phenylthiouracile I mit  $R^1$  =  $NH_2$  auf einfachem und wirtschaftlichem Weg hergestellt werden.

15 In einer weiteren Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man zunächst das Enamin III mit  $R^{1a}$  = Wasserstoff in Gegenwart eines Überschusses an Base mit dem Phenyliso(thio)cyanat II um, ohne die Verbindung I mit  $R^1$  = Wasserstoff zu isolieren oder zu reinigen. Danach versetzt man dann das Reaktionsgemisch mit einem Aminierungsmittel der allgemeinen Formel IV, so dass man direkt die Verbindung I mit  $R^1$  = Amino erhält.

20 Die N-Alkylierung der Verbindung I am freien (Thio)Uracilstickstoffatom gelingt in für Uracile an sich bekannter Weise durch Umsetzung der Verbindung I mit  $R^1$  = Wasserstoff mit einem Alkylierungsmittel  $R^{1b}$ - $L^2$  (V), wie sie beispielsweise in der US 4,943,309 beschrieben sind, auf deren Offenbarung zur Alkylierung hiermit im vollen Umfang Bezug genommen.

25 Beispiele für eine geeignete, nucleophil verdrängbare Abgangsgruppe  $L^2$  sind Halogenid, vorzugsweise Chlorid, Bromid oder Iodid, Sulfat, Phenylsulfonyloxy, worin der Phenylrest gegebenenfalls mit Halogen, Nitro oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ein- oder mehrfach, substituiert ist wie Phenylsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, p-Chlorphenylsulfonyloxy, p-Bromphenylsulfonyloxy oder p-Nitrophenylsulfonyloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyloxy wie Methylsulfonyloxy,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkylsulfonyloxy wie Trifluormethylsulfonyloxy.  $R^{1b}$  steht  
30 vorzugsweise für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl.

40 Bevorzugte Alkylierungsmittel sind somit  $C_1$ - $C_4$ -Alkylhalogenide, Di- $C_1$ - $C_4$ -alkylsulfate, Phenylsulfonsäure- $C_1$ - $C_4$ -alkylester, wobei der Phenylrest gegebenenfalls mit Halogen, Nitro oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ein- oder zweifach substituiert ist. Besonders bevorzugte Alkylierungsmittel sind Methylierungsmittel oder Ethylierungsmittel wie Dimethylsulfat, Diethylsulfat, Methyljodid, Ethyljodid, Methylbromid, Methylchlorid, Ethylbromid, Ethylchlorid,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonsäuremethylester oder -ethylester oder die Methyl- oder Ethylester der zuvor genannten Phenylsulfonsäuren. Ein ganz besonders bevorzugtes Methylierungsmittel ist Dimethylsulfat.

Im erfindungsgemäßen Verfahren kann man das Alkylierungsmittel sowohl in äquimolarer Menge, bezogen auf die Verbindung I, als auch in substöchiometrischer Menge oder überstöchiometrischer Menge einsetzen. Üblicherweise setzt man wenigstens  
5 eine äquimolare Menge an Alkylierungsmittel V, bezogen auf die Verbindung I ein. Die molaren Verhältnisse, in denen die Verbindung I mit  $R^1$  = Wasserstoff zu Alkylierungsmittel V eingesetzt werden, liegen in der Regel im Bereich von 1:1 bis 1:3, vorzugsweise 1:1 bis 1:1,3 für das Verhältnis von Verbindung I zu Alkylierungsmittel V.

10 Üblicherweise führt man die Alkylierung in Gegenwart einer Base durch. Als Base kommen grundsätzlich alle Verbindungen in Betracht, die in der Lage sind, das Lactamstickstoffatom zu deprotonieren. Geeignete Basen sind z.B. die im Zusammenhang mit der Herstellung der Verbindung I durch Umsetzung von II mit III genannten Basen. Bevorzugt ist die Base ausgewählt unter Alkali- und Erdalkalimetallhydroxiden wie  
15 Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Lithiumhydroxid, Alkali- und Erdalkalimetalloxiden wie Calciumoxid, Alkali- und Erdalkalimetallcarbonaten wie Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Calciumcarbonat, Zinkcarbonat oder Bariumcarbonat. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man als Base Natriumhydroxid oder Kalium-  
20 carbonat ein.

Die Base kann in substöchiometrischer, überstöchiometrischer oder äquimolarer Menge, bezogen auf die Verbindung I, eingesetzt werden. Vorzugsweise setzt man wenigstens eine äquimolare Menge an Base, bezogen auf die Verbindung I ein. Die Menge an  
25 Base wird in der Regel nicht mehr als 1,3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung I, betragen.

Die Umsetzung der Verbindungen I mit  $R^1$  = Wasserstoff mit dem Alkylierungsmittel (V) wird vorteilhaft in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Als Lösungsmittel für  
30 diese Umsetzungen verwendet man – je nach Temperaturbereich – aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Cyclopentan, Cyclohexan, Toluol, Xylol, chlorierte aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Chlorbenzol, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Dichlorbenzol, Chlortoluole, Dichlortoluole, offenkettige Di-  
35 alkylether wie Diethylether, Di-n-propylether, Di-n-isopropylether, Methyl-tert-butylether, cyclische Ether wie Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Anisol, Glykolether wie Dimethylglykolether, Diethylglykolether, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykoldiethylether, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, Methylisopropylketon, Methylisobutylketon, Bu-  
40 tanon, Carbonate wie Diethylcarbonat und Ethylencarbonat, N,N-Dialkylamide wie N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid, N-Alkylactame wie N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Tetraalkylharnstoffe wie Tetramethylharnstoff, Tetraethylharnstoff, Tetrabutylharnstoffe, Dimethylethylenharnstoff, Dimethylpropylenharnstoff oder Gemische dieser Lösungsmittel. Als Lösungsmittel bevorzugt sind N,N-

Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Aceton, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Toluol oder Gemische dieser Lösungsmittel.

5 Vorzugsweise führt man die Alkylierung der Verbindung I bei Temperaturen zwischen -5 °C und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 °C und 80 °C und insbesondere bei Temperaturen zwischen 20 °C und 50 °C durch. Die Reaktionszeit kann der Fachmann in an sich üblicher Weise durch Routinemethoden wie Dünnschichtchromatographie oder HPLC ermitteln.

10 Die Zugabe von Verbindung I, Alkylierungsmittel V und Base kann getrennt, gleichzeitig oder nacheinander erfolgen. Vorteilhaft kann man das mehrstufige Verfahren zur Herstellung der Verbindung I mit  $R^1 \neq$  Wasserstoff auch als Eintopfreaktion durchführen. Bei der Umsetzung der Verbindung II mit dem Enamin III mit  $R^{1a} =$  Wasserstoff in Gegenwart eines Überschusses an Base entsteht zunächst das Uracilsalz, das ohne Isolierung oder Reinigung anschließend mit dem Alkylierungsmittel umgesetzt wird. 15 Danach führt man die Reaktion im angegebenen Temperaturbereich zu Ende.

In einer anderen Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens kann man die Umsetzung auch in einem wässrigen Mehrphasensystem durchführen, vorzugsweise in Gegenwart von Phasentransferkatalysatoren wie quartären Ammoniumsalzen oder 20 Phosphoniumsalzen. Geeignete quartäre Ammoniumsalze umfassen Tetraalkyl-( $C_1$ - $C_{18}$ )-ammoniumchloride, -bromide, fluoride oder -tetrafluoroborate wie Tetraethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumiodid, Tetrabutylammoniumtetrafluoroborat, N-Benzyltrialkyl-( $C_1$ - $C_{18}$ )-ammoniumchloride, -bromide oder -fluoride wie Benzyltriethylammoniumchlorid, vorzugsweise Tetrabutylammoniumbromid oder Tetrabutylammoniumiodid. Geeignete Phosphoniumsalze sind beispielsweise Tetraphenylphosphoniumchlorid oder -bromid, Tetraalkyl-( $C_1$ - $C_{18}$ )- 25 phosphoniumchlorid oder -bromid wie Tetrabutylphosphoniumbromid. In der Regel setzt man den Phasentransferkatalysator in einer Menge von bis zu 20 mol-%, vorzugsweise zwischen 1 und 15 mol-% und insbesondere zwischen 2 und 12 mol-%, bezogen auf die Verbindung I mit  $R^1 =$  Wasserstoff, ein. 30

Das Mehrphasensystem umfasst eine wässrige Phase und wenigstens eine organische flüssige Phase. Daneben können im Verlauf der Umsetzung auch feste Phasen auftreten. Die wässrige Phase ist vorzugsweise eine Lösung von Alkali- oder Erdalkalihydroxiden oder -carbonaten in Wasser. Bezüglich geeigneter Alkali- oder Erdalkalihydroxide oder -carbonate wird auf das zuvor Gesagte verwiesen. Besonders bevorzugt verwendet man Alkali- oder Erdalkalihydroxide, speziell Natriumhydroxid. Vorzugsweise 35 kommen für die organische Phase aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, cyclische oder offenkettige Ether oder Gemische davon in Betracht, wobei bezüglich der aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen, gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffe, cyclischen oder offenkettigen Ether auf das zuvor Gesagte Bezug genommen wird. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht das 40

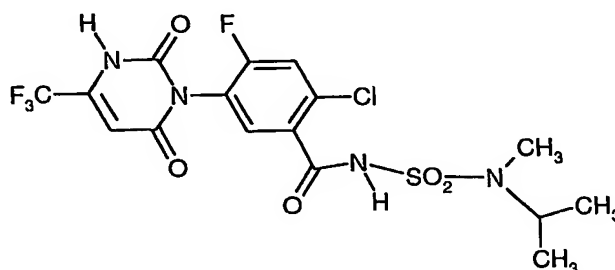
Mehrphasensystem aus wässriger Natriumhydroxid-Lösung als wässrige Phase und aus Toluol und Tetrahydrofuran oder Dichlormethan und Tetrahydrofuran als organische Phase.

- 5 Bei Verwendung eines Mehrphasensystems kann man beispielsweise die Verbindung I in einem der vorgenannten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische vorlegen. Danach gibt man die wässrige Lösung der Base, das Alkylierungsmittel und den Phasentransferkatalysator unter Durchmischen zu und bringt dann im genannten Temperaturbereich die Umsetzung zu Ende.
- 10 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, vermindertem Druck oder unter erhöhtem Druck, gegebenenfalls unter Inertgas kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden.
- 15 Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zur Gewinnung des Zielproduktes I kann nach den hierfür üblichen Methoden erfolgen. In der Regel wird man das verwendete Lösungsmittel nach üblichen Verfahren, beispielsweise destillativ, entfernen. Man kann dann die Zielverbindung I in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel aufnehmen, extrahiert etwaige Verunreinigungen mit gegebenenfalls angesäuertem Wasser, trocknet und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Zur weiteren Reinigung kann man die üblichen Verfahren wie Kristallisation, Fällung oder Chromatographie anwenden. Bei Verwendung eines Zweiphasensystems wird man in der Regel extraktiv aufarbeiten.
- 20
- 25 Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste  $X^1$ ,  $X^2$  oder  $X^3$  oder die Reste  $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  jeweils für Sauerstoff stehen, können nach bekannten Methoden durch Behandeln mit Schwefelungsmitteln in Verbindungen der allgemeinen Formel I umgewandelt werden, worin einer der Reste  $X^1$ ,  $X^2$  oder  $X^3$  oder die Reste  $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  jeweils für Schwefel stehen. Beispiele für geeignete Schwefelungsmitteln sind Organophosphorsulfide wie das Lawesson-Reagenz, Organozinn-sulfide oder Phosphor(V)sulfide (siehe auch J. March, Advanced Organic Synthesis, 2. Auflage, Wiley Interscience 1985, S. 794 und dort zitierte Literatur). Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel oder in Substanz durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind die oben genannten, inerten Lösungsmittel sowie basische Lösungsmittel wie Pyridin und vergleichbare. Die
- 30 zur Umsetzung erforderliche Temperatur liegt in der Regel oberhalb Raumtemperatur und liegt insbesondere im Bereich von 50 bis 200 °C. Führt man die Umsetzung des Enamins IIII mit einem Isothiocyanat II, in dem der Rest  $X^1$  für Schwefel steht durch, so erhält man direkt die entsprechenden 2-Thioxouracile mit  $X^1$  = Schwefel.
- 35
- 40 Das erfindungsgemäße Verfahren liefert die Uracilverbindungen der Formel I in guten Gesamtausbeuten und mit hoher Reinheit. Zudem ist es weniger aufwendig als die Verfahren des Standes der Technik.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.



- Beispiel 1: Herstellung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid unter Verwendung von Natriumhydrid als Base



- 10 Unter Stickstoff rührte man ein Gemisch aus 1,70 g (9,29 mmol) 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester in 20 ml N,N-Dimethylformamid und 20 ml n-Hexan 40 Minuten am Wasserabscheider unter Rückfluss. Danach entfernte man das n-Hexan unter vermindertem Druck, kühlte das verbliebene Gemisch auf 5 bis 8 °C und gab unter Rühren in 5 Portionen 0,8 g (20 mmol) 60%iges Natriumhydrid (in Mineralöl) zu. Nach 15minütigem Nachrühren gab man zu der gelblichen Lösung unter Rühren eine
- 15 Lösung von 2,8 g (8,0 mmol) N-(2-Chlor-4-fluor-5-isocyanatobenzoyl)-N'-methyl-(1-methylethyl)sulfamid in 10 ml Tetrahydrofuran und rührte 2 Stunden, zuletzt bei 22 °C nach.
- 20 Man versetzte das Reaktionsgemisch unter Rühren mit 2,0 g (33 mmol) Eisessig und 80 ml Wasser. Nach 40minütigem Rühren setzte Kristallisation ein. Zur Vervollständigung der Kristallisation stellte man den pH-Wert des wässrigen Reaktionsgemisches mit konz. Salzsäure auf pH 2 und gab weitere 40 ml Wasser zu. Man saugte den entstandenen fein kristallinen, leicht gelblichen Niederschlag ab und wusch mit Wasser und Hexan. Nach dem Trocknen in Methylenchlorid über Natriumsulfat engte man das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne ein, wobei man 3,9 g (100 % der Theorie) der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 233 – 236 °C (Zersetzung) erhielt.
- 25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,8 (br, NH), 12,25 (s, NH), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,12 (d, 6H).
- 30 Beispiel 2: Herstellung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid unter Verwendung von Kaliummethoxid als Base
- 35 Auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise behandelte man 1,70 g (9,29 mmol) 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester in 20 ml N,N-Dimethylformamid mit n-Hexan. Danach kühlte man das verbliebene Gemisch auf –12 °C und gab in einer Portion 1,47 g (19,9 mmol) 95%iges Kaliummethoxid unter Rühren zu. Man rührte das Gemisch 15

Minuten bei  $-15^{\circ}\text{C}$ . Zu der gelblichen Lösung gab man innerhalb 10 Minuten unter Rühren bei  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $-15^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von 2,8 g (8,0 mmol) N-(2-Chlor-4-fluor-5-isocyanatobenzoyl)-N'-methyl-(1-methylethyl)sulfamid in 10 ml Tetrahydrofuran und rührte 3 Stunden bei  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $-12^{\circ}\text{C}$ . Man untersuchte das Reaktionsgemisch

5 dünnsschichtchromatographisch und stellte fest, dass während der letzten beiden Stunden keine Änderung der Reaktionszusammensetzung erfolgt war.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches versetzte man mit 2,0 g (33 mmol) Eisessig und 120 ml Wasser, stellte das wässrige Reaktionsgemisch mit konz. Salzsäure auf pH

10 2 und saugte den ausgefallenen Niederschlag ab. Zur rascheren Trocknung löste man den feuchten Niederschlag in Dichlormethan unter Zusatz von 5 Gew.-% Methanol, wusch mit einer gesättigten Kochsalzlösung und trennte die organische Phase ab. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erhielt man 3,16 g

15 (81 % der Theorie) der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von  $230 - 233^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung). Laut HPLC-Analyse war die Verbindung zu 98,2 % rein (HPLC-Säule: 250 x 4 mm, RP 18 LiChrospher, 100 (5  $\mu\text{m}$ ) Fa. Merck, mobile Phase: Acetonitril/Wasser 60/40 Vol.-% über 1 Minute, danach 80/20 Vol.-% über 7 Minuten und abschließend 60/40 Vol.-%; Flussrate: 1 ml/min, UV 254 nm, RT: 1,26 Minuten.

20 Beispiel 3: Herstellung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid Verfahren unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base

Unter Stickstoff erhitze man ein Gemisch aus 3,3 g (23,8 mmol) Kaliumcarbonat in 20

25 ml N,N-Dimethylformamid und 25 ml n-Hexan unter Rühren 30 Minuten am Wasserabscheider bei einer Innentemperatur von  $70^{\circ}\text{C}$  am Rückfluss. Man ließ das Gemisch unter Stickstoff auf  $40^{\circ}\text{C}$  abkühlen und gab danach 1,7 g (9,29 mmol) 3-Amino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester zu, erhitze weitere 30 Minuten am Rückfluss und entfernte danach das n-Hexan unter vermindertem Druck. Unter Rühren gab man zu dem

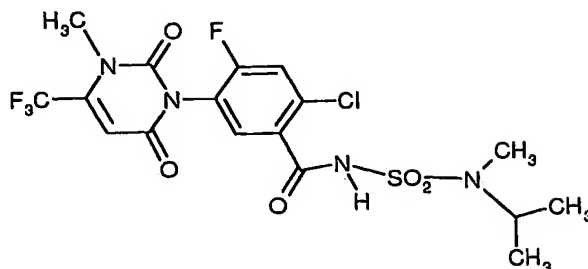
30 erhaltenen, auf  $22^{\circ}\text{C}$  abgekühlten, leicht rötlichen Gemisch 2,8 g (8,0 mmol) N-(2-Chlor-4-fluor-5-isocyanatobenzoyl)-N'-methyl-(1-methylethyl)sulfamid in 10 ml Tetrahydrofuran und rührte 30 Minuten bei  $22^{\circ}\text{C}$  und danach 90 Minuten bei 50 bis  $55^{\circ}\text{C}$ . Man untersuchte das Reaktionsgemisch mit HPLC unter den in Beispiel 2 beschriebenen Bedingungen und stellte fest, dass das Reaktionsgemisch einer im Vakuum eingengen Probe 45 % der Theorie der Titelverbindung mit RT = 1,26 Minuten enthielt.

35

Beispiel 4: Herstellung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl-(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid durch

40 Umsetzung von N-(2-Chlor-4-fluor-5-isocyanatobenzoyl)-N'-methyl-(1-methylethyl)sulfamid mit 3-Methylamino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester

29



- 5 Unter Stickstoff rührte man 0,99 g (5,021 mmol) 3-Methylamino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester in 25 ml N,N-Dimethylformamid und 50 ml n-Pentan 45 Minuten am Wasserabscheider am Rückfluss. Anschließend destillierte man das n-Pentan bis zur einer Innentemperatur von 70 °C ab. Man ließ auf 40 °C abkühlen und gab danach innerhalb 15 Minuten bei einer Temperatur von bis zu 45 °C 1,13 g (10,043 mmol) Kalium-tert-butylat in 3 Portionen unter Rühren zu, wobei eine rotbraune Lösung entstand. Nach 20minütigem Rühren bei 40 °C ließ man abkühlen und gab dann bei -15 °C bis -10 °C 1,55 g (4,419 mmol) N-(2-Chlor-4-fluor-5-isocyanatobenzoyl)-N'-methyl-(1-methylethyl)sulfamid innerhalb 2 Minuten zu, wobei sofortige Lösung eintrat. Man rührte 30 Minuten bei -10 °C, ließ danach das Reaktionsgemisch auf 22 °C erwärmen und rührte noch 30 Minuten bei dieser Temperatur nach.
- 15 Unter leichtem Kühlen säuerte man bei 20 – 22 °C das erhaltene Reaktionsgemisch mit 0,46 g (12,553 mmol) 4 n Salzsäure in 3,1 ml Dioxan an und engte im Vakuum ein. Den erhaltenen Rückstand verteilte man in einem Lösungsmittelgemisch aus 100 ml Methyl-tert.-butylether und 100 ml Wasser. Die organische Phase trennte man ab, trocknete über Magnesiumsulfat, filtrierte über eine Alltech-Fertigsäule (10 g/60 ml) und engte danach im Vakuum bis zur Trockne ein. Den erhaltenen Rückstand rührte man in Methyl-tert.-butylether 0,5 h bei 0 °C, saugte ab, wusch mit Methyl-tert.-butylether und trocknete im Vakuum, wobei man 0,97 g (41,6 % der Theorie) der Titelverbindung als glasartiges Harz mit einer <sup>1</sup>H-NMR-Reinheit von 95 % erhielt. Aus dem Filtrat erhielt man beim Einengen 0,9 g eines glasartigen Harzes, das nach dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum noch etwa 0,45 g (20,3 % der Theorie) der Titelverbindung enthielt.
- 25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,5 (br, NH), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,18 (d, 6H).
- 30 Beispiel 5: Herstellung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl-(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid durch Methylierung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid - ohne Phasentransferkatalyse
- 35 Zu 2,0 g (4,11 mmol) 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]benzamid aus Beispiel 1 in

## 30

80 ml N,N-Dimethylformamid gab man 1,14 g (9,04 mmol) Dimethylsulfat und 0,283 g (2,055 mmol)  $K_2CO_3$  und rührte danach 16 Stunden bei 25°C. Anschließend destillierte man bei 30 °C und reduziertem Druck das N,N-Dimethylformamid ab und nahm den Rückstand in etwa 250 ml Ethylacetat auf. Man säuerte das Reaktionsgemisch mit 10 %iger HCl an und extrahierte danach zweimal mit Wasser. Man trocknete die organische Phase über  $MgSO_4$  und destillierte das Lösungsmittel ab, wobei man 1,95 g des rohen Produktes erhielt. Die Reinheit des Wertproduktes betrug laut  $^1H$ -NMR und HPLC 77 % (entspricht einer Ausbeute von 73%). Zur Reinigung chromatographierte man 0,92 g dieses rohen Produktes an Kieselgel (Säule 28 x 4,5 cm) mit Cyclohexan/Essigester 9/1 bis 1/1, wobei man vier Fraktionen erhielt. Die 3. Fraktion (0,58 g; entspricht 59% isolierter Ausbeute) enthielt das gewünschte Wertprodukt in reiner Form.

$^1H$ -NMR-Daten ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 12,2 (NH), 7,8 (d, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 6,6 (s, 1 H), 4,1 (sept, 1 H), 3,5 (s, 3 H), 3,3 (s, 3 H), 2,9 (s, 3 H), 1,2 (d, 6 H)

Beispiel 6: Herstellung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl-(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid durch Methylierung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid - unter Phasentransferkatalyse (mit Tetrahydrofuran und Toluol als organische Phase und Tetrabutylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator)

Zu einem Lösungsmittelgemisch aus 135 g Toluol und 27 g Tetrahydrofuran gab man bei 25 °C 12,45 g (0,024 mol) 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]benzamid (93,9%ig) aus Beispiel 1 und versetzte danach das Gemisch mit einer Lösung aus 2,3 g (0,0288 mol) Natriumhydroxid (50%ig) in 57,5 g Wasser. Zu dem Reaktionsgemisch gab man 0,77 g (0,0024 mol) Tetrabutylammoniumbromid und 3,69 g (0,0293 mol) Dimethylsulfat zu. Das zweiphasige Reaktionsgemisch rührte man 23 Stunden intensiv bei 25°C.

Danach trennte man die wässrige Phase ab und wusch die organische Phase zweimal mit jeweils 100 ml Wasser. Nach dem Trocknen der vereinten organischen Phase destillierte man das Lösungsmittel bei reduziertem Druck ab, wobei man 13,8 g eines rohen Produktes erhielt, welches nach quantitativer HPLC die Titelverbindung zu 77,5% enthielt (entspricht einer Ausbeute von 88,9%).

Beispiel 7: Herstellung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-3-methyl-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl-(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid durch Methylierung von 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-(trifluormethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]-benzamid - unter Phasentransferkatalyse (unter Verwendung von Tetrahydrofuran und Methylenchlorid als organische Phase und Tetrabutylammoniumiodid als Phasentransferkatalysator)

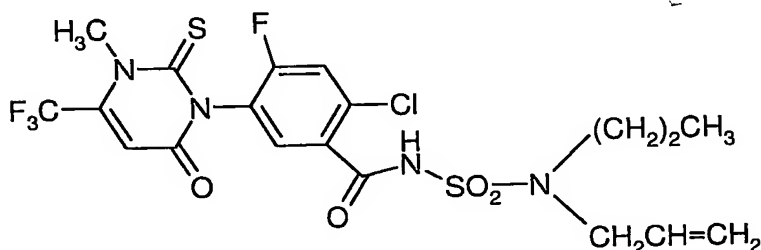
## 31

5 Zu einem Lösungsmittelgemisch aus 250 ml Dichlormethan und 125 ml Tetrahydrofuran gab man 5 g (10,3 mmol) 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-2,6-dioxo-4-(trifluoromethyl)-1(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor-N-[[methyl(1-methylethyl)amino]sulfonyl]benzamid aus Beispiel 1 und versetzte danach mit einer Lösung von 0,411 g (10,3 mmol) NaOH in 375 ml Wasser. Zu dem Reaktionsgemisch gab man 0,38 g (1,03 mmol) Tetrabutylammoniumiodid und 1,36 g (10,8 mmol) Dimethylsulfat und rührte das Zwei-Phasen-Gemisch 14 Stunden mit 1000 Umdrehungen/min.

10 Man trennte die wässrige Phase ab und engte die organische Phase unter vermindertem Druck bis zur Trockne ein. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel erfolgte auf die in Beispiel 5 beschriebene Weise, wobei man 4 Fraktionen erhielt. Nach Entfernen des Lösungsmittels enthielt die erste Fraktion 0,54 g eines Gemisches, das gemäß  $^1\text{H-MNR}$  zu 90 % aus dem gewünschten Wertprodukt bestand und die zweite Fraktion 2,4 g des Wertprodukts mit einer Reinheit > 95 % (Ausbeute bezogen auf beide Fraktionen: 56%).

15 Beispiel 8: 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-3-methyl-4-(trifluormethyl)-6-oxo-2-thioxo-1-(2H)-pyrimidinyl]-4-fluor N-[[[(1-methylethyl)-propyl-amino]sulfonyl]-benzamid

20



25

25 Unter Stickstoff erhitze man ein Gemisch aus 30 ml N,N-Dimethylformamid und 50 ml n-Hexan unter Rühren 1 Stunde am Rückfluss und destillierte anschließend das Hexan bei einer Innentemperatur von 80 – 90 °C ab. Man ließ auf 30 °C abkühlen und gab unter Rühren 0,75 g (3,828 mmol) 3-Methylamino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester zu, kühlte das Reaktionsgemisch auf –20 °C und gab in 3 Portionen 0,2 g (7,92 mmol) 95%iges Natriumhydrid unter Rühren zu, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Man rührte noch 15 Minuten bei –15 °C nach und gab danach bei –15 °C zu dem Gemisch 1,5 g (3,828 mmol) N-(2-Chlor-4-fluor-5-isothiocyanatobenzoyl)-N'-allyl-(1-propyl)sulfamid. Nach 15minütigem Rühren bildete sich eine braune Lösung. Man rührte noch 1 Stunde bei –15 °C und danach 8 Stunden bei 22 °C nach. Das Reaktionsgemisch goss man unter Rühren in 100 ml 1 N Salzsäure und extrahierte das wässrige Gemisch dreimal mit Methyl-tert.-butylether. Die vereinigten organischen Phasen extrahierte man erneut mit 1 n Salzsäure, wusch danach die organische Phase mit Wasser und trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels engte man das Filtrat im Vakuum ein. Den Rückstand reinigte man

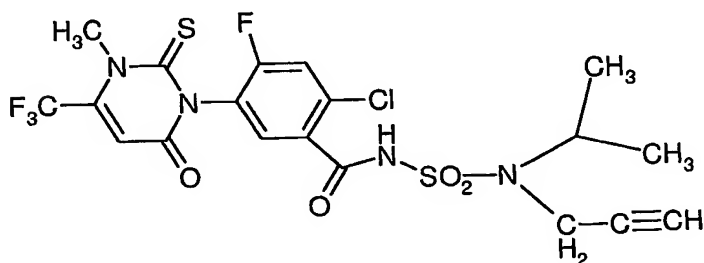
30

35

## 32

durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (3 x 20 cm Säule, Eluierungsmittel: Dichlormethan) und erhielt nach dem Einengen des Eluats im Vakuum 0,65 g (31,3 % der Theorie) der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 74 – 75 °C. Nach dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum lag ein Rotamerengemisch im Verhältnis von 7:3 vor. Laut HPLC-Analyse lagen hierfür die Produktpeaks bei 5,3 und 5,48 Minuten mit 70 beziehungsweise 25 Flächenprozent.

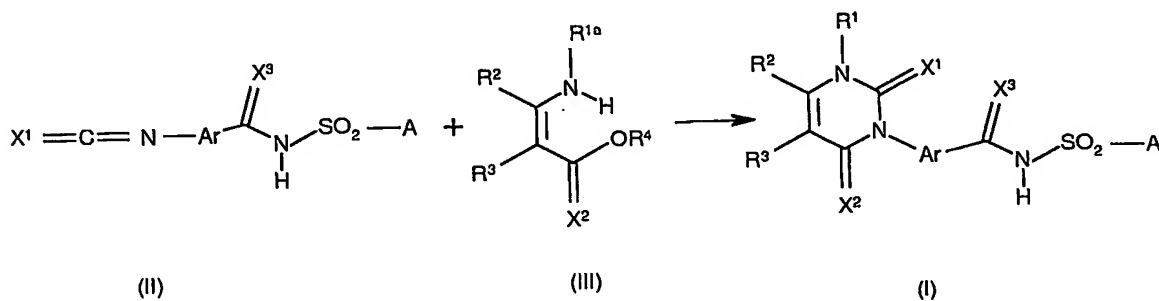
Beispiel 9: 2-Chlor-5-[3,6-dihydro-3-methyl-4-(trifluormethyl)-6-oxo-2-thioxo-1-(2H)-pyrimidin]-4-fluor N-[(1-methylethyl)propargylamino]sulfonyl-benzamid]



Auf die in Beispiel 12 beschriebene Weise erhielt man ausgehend von 1,0 N-(2-Chlor-4-fluor-5-isothiocyantobenzoyl)-N'-propargyl-(1-methylethyl)sulfamid und 0,61 g (3,078 mmol) 3-Methylamino-4,4,4-trifluorcrotonsäureethylester 0,388 g (28 % der Theorie) der Titelverbindung als 6:4 Rotamerengemisch mit einem Schmelzpunkt von 94 – 105 °C.

## Zusammenfassung

- Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl(thio)uracilen oder 3-Phenyldithiouracilen der allgemeinen Formel I, bei dem man ein Phenyliso(thio)cyanat der allgemeinen Formel II mit einem Enamin III umsetzt



worin die Variablen  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , Ar und A die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen aufweisen.

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/013615

International filing date: 01 December 2004 (01.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE  
Number: 10356474.8  
Filing date: 03 December 2003 (03.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 24 January 2005 (24.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**